

**Maria Margarida Ferreira Sampaio Fernandes**

**COMPLICAÇÕES BIOLÓGICAS PERI-IMPLANTARES  
ASSOCIADAS A REABILITAÇÕES ORAIS  
COM SOBREDENTADURAS**

**Suscetibilidade genética e biofilme**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto  
para obtenção do grau de Doutor em Medicina Dentária

**Orientadora:** Maria Helena Guimarães Figueiral da Silva  
Professora Catedrática da Faculdade de Medicina Dentária da  
Universidade do Porto

**Coorientadora:** Paula Cristina dos Santos Vaz Fernandes  
Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da  
Universidade do Porto





Aos meus queridos Pais  
Ao meu irmão Manuel António  
À memória do meu irmão João Carlos  
À minha sobrinha Inês

Ao Francisco

À minha Família

Aos meus colegas e amigos



Às minhas orientadoras

Professora Doutora Maria Helena Figueiral

Professora Doutora Paula Vaz



Aos meus Mestres

Aos docentes  
da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto



## Resumo

A condição dos tecidos implantares é essencial para o sucesso de uma reabilitação oral com implantes dentários. As complicações biológicas peri-implantares incluem várias apresentações clínicas de doença, e os critérios de sucesso usados são muito díspares, com valores de prevalência não consensuais.

As sobredentaduras são opções protéticas com excelente taxa de sobrevivência e boa previsibilidade, mas mais suscetíveis a complicações, biológicas e protéticas.

Com o objetivo de estudar as reabilitações orais com sobredentaduras e pesquisar a influência dos polimorfismos genéticos da interleucina-1 e do biofilme nas complicações biológicas peri-implantares, realizámos um estudo retrospectivo, observacional e de prevalência, numa amostra de 58 indivíduos portugueses caucasianos, portadores de 69 sobredentaduras implanto-suportadas.

Todos os participantes assinaram o consentimento informado aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.

A informação foi recolhida através do preenchimento de um questionário, do exame clínico e do ficheiro do participante. Com recurso a colheitas de material biológico da mucosa jugal e do fluido peri-implantar, e baseado na tecnologia PCR, pesquisou-se a presença dos polimorfismos nos genes *IL1A*-889, *IL1B*+3953 e *IL1RN* VNTR, e das bactérias periodonto-patogénicas *A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus*, *F. nucleatum* e *P. gingivalis*.

Os dados foram analisados nos programas *IBM® SPSS® Statistics vs 22,0* e *R vs 3.1.1.*, utilizando o teste do qui-quadrado, o teste exato de *Fisher* e o teste *Mann-Whitney*. Recorreu-se a técnicas de modelação para avaliação da razão de possibilidades (*odds ratio*) face à presença ou ausência de determinado fator. A evidência estatística significativa foi considerada para valores prova inferiores a 0,05.

A amostra de 58 indivíduos dividiu-se em 2 grupos: 32 casos de complicação biológica (55,2%) e 26 casos de sucesso (44,8%). Foram observadas 44 mulheres e 20 homens com idade média de 68,8 anos.

As complicações biológicas peri-implantares associadas a reabilitações orais

com sobredentaduras foram frequentes (43,0% mucosite peri-implantar, 31,0% peri-implantite e 19,0% perda de implantes) e estão estatisticamente associadas com o sistema retentivo barra.

Nas sobredentaduras, a mucosite peri-implantar foi significativamente associada às próteses totais e a hipertrofia gengival foi associada ao sistema barra. A substituição de retentores, a necessidade de reajustes ou rebasamentos e a hipertrofia gengival foram as complicações protéticas mais frequentes. O número total de consultas foi significativamente maior com o sistema barra.

A prevalência estimada do alelo 2 do gene *IL1A*-889 e do gene *ILB*+3953 foi de 39,7% (CI a 95% de 27,0-53,4) e do genótipo positivo para a interleucina-1 foi de 31,0% (CI a 95% de 19,5-69,0). Os alelos 1 e 2 do gene *IL1RN* VNTR não foram detetados e os alelos 4 e 5 foram os mais frequentes, com prevalências estimadas de 48,3% (CI a 95% 34,9-61,8) e 58,6% (CI a 95% 44,9-71,4), respectivamente.

A presença do alelo 2 do gene *IL1B* e do genótipo positivo da interleucina-1 foram associados à complicação biológica peri-implantar.

A presença das bactérias *A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus*, *P. gingivalis* e *F. nucleatum* não foi associada à composição genotípica da interleucina-1. A ausência de *F. nucleatum* tendia a estar associada à complicação biológica, pelo que a sua detecção parece ter um efeito protetor dos tecidos peri-implantares.

Foi construído um modelo estatístico que permitiu calcular a possibilidade de desenvolver complicação biológica, que acerta na previsão do resultado em 95% dos casos. Este modelo incluiu as variáveis profundidade de sondagem, exposição de metal do implante, alelo 2 do gene *IL1B*, desdentação maxilar e *F. nucleatum*, e poderá constituir uma ferramenta que auxilie o médico dentista na avaliação do risco individual para o insucesso da reabilitação oral com sobredentaduras sobre implantes dentários.



## Abstract

The health of implant tissues is a key factor for the success of an oral rehabilitation with dental implants. The peri-implant biological complications related to supportive tissues include various clinical presentations of the disease. The success criteria used are diverse and therefore prevalence values described are not consensual.

The overdentures are prosthetic options with excellent survival rate and good predictability. However, they are also more susceptible to having complications, both biological and prosthetic.

A retrospective observational study was performed in a cohort of 58 caucasian portuguese individuals, carriers of 69 implant-supported overdentures. The aim of the study was (i) to study the oral rehabilitation with overdentures and (ii) to explore the influence of genetic polymorphisms of interleukin-1 and biofilm in the peri-implant biological complications.

The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Dental Medicine, University of Porto. All patients agreed to participate by signing a consent form.

Data was collected from the patient's clinical notes, from questionnaires, as well as by performing clinical examination. Samples were collected from the participant's buccal mucosa and peri-implant area. PCR technique was used to detect polymorphisms in *IL1A*-889, *IL1B*+3953 and *IL1RN VNTR* genes, and the presence of periodontopathogenic bacteria *A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus*, *F. nucleatum* and *P. gingivalis*.

The data was analyzed in *IBM® SPSS® Statistics vs 22,0* and *R vs 3.1.1.*, by using the chi-square test, Fisher's exact test and Mann-Whitney test. Binary logistic regression modelling was also performed to evaluate the presence or absence of a particular factor (*odds ratio*). It was considered statistically significant (p) a value equal or less than 0.05.

The cohort of patients, 44 females and 20 males with a mean age of 68.8 years, was divided in two groups: 32 cases (55.2%) with implant complications and 26 successful cases of rehabilitation with overdentures (44.8%).

Amongst the individuals with implant complications, 43.0% had peri-implant mucositis, 31.0% had peri-implantitis and 19.0% suffered implants loss. The peri-implant biological complications were significantly associated with the retentive bar system.

Peri-implant mucositis was significantly associated with the use of complete dentures and gingival hypertrophy was associated with the bar system. The most frequent prosthetic complications were the replacement of retainers, the need for relining or rebasing, and gingival hypertrophy. The total number of review appointments was significantly higher with the bar system.

The estimated prevalence of the allele 2 *IL1A*-889 and *ILB*+3953 was 39.7% (95% CI 27.0-53.4) and the IL1 positive genotype was 31.0% (95% CI 19.5-69.0). Alleles 1 and 2 *IL1RN* VNTR gene were not detected and alleles 4 and 5 were the most frequent, with an estimated prevalence of 48.3% (95% CI 34.9-61.8) and 58.6% (95% CI 44.9-71.4), respectively.

The presence of allele 2 in the *ILB*+3953 gene and the IL1 positive genotype were associated with the peri-implant biological complication.

The presence of the bacteria *A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus*, *P. gingivalis* and *F. nucleatum* was not associated with genotypic composition of interleukin-1. The absence of *F. nucleatum* tended to be associated with biological complications, so its detection appears to have a protective effect of peri-implant tissues.

Logistic regression modelling, which predicts the results in 95% of cases, was conducted to calculate the possibility of developing a biological complication. This model included variables such as probing depth, implant metal exposure, allele 2 *IL1B* gene, edentulous maxilla and *F. nucleatum*. This could be a tool to estimate individual risk assessment for unsucces of oral rehabilitation with implant-supported overdentures.

## Agradecimentos

Esta investigação foi realizada na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (FMDUP) e no Centro de Genética Clínica do Porto (GCG). No momento de finalização deste projeto não posso deixar de agradecer a colaboração, a compreensão, e o incentivo de um conjunto de pessoas que o tornaram possível.

Ao Prof. Doutor Miguel Pinto, Diretor da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, e ao Prof. Doutor Afonso Pinhão Ferreira, ex-Diretor da mesma instituição de ensino, o meu reconhecimento pelo apoio institucional e pessoal.

À Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Helena Figueiral, que sempre me incentivou e apoiou, agradeço a sua amizade sincera e a exigência científica que colocou na orientação segura e precisa desta investigação, as pertinentes correções linguísticas, e os seus sábios conselhos, sugestões e críticas.

À Prof.<sup>a</sup> Doutora Paula Vaz, o meu profundo agradecimento pela sua amizade e a coorientação empenhada e dedicada, os seus ensinamentos, incentivo, rigor técnico e científico, e a sua enorme disponibilidade.

À Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Cristina Braga, do Departamento de Produção e Sistema da Universidade do Minho, o meu mais vivo agradecimento pelo precioso auxílio no desenho da investigação e no tratamento estatístico dos dados.

À Prof.<sup>a</sup> Doutora Purificação Tavares, CEO do *CGC Genetics*, e ao Dr. Luís Dias e à Dr.<sup>a</sup> Paula Rendeiro, da sua equipa, agradeço penhoradamente a simpatia e o valioso contributo científico na definição da metodologia laboratorial, essencial para a realização deste trabalho.

À Dra. Rita Cerqueira, Diretora Adjunta dos Laboratórios de Diagnóstico Molecular e de Genética Clínica do *CGC Genetics*, expresso a minha gratidão pela sua simpatia, empenho, disponibilidade e rigor na execução dos procedimentos.

À Dr.<sup>a</sup> Catarina Ribeiro, técnica assistente do Laboratório de Diagnóstico Molecular do *CGC Genetics*, agradeço a realização eficiente do processamento das amostras biológicas.

Às assistentes dentárias Manuela Miranda, Alexandra Lopes e Idalina Vaz, e a todos os funcionários da FMDUP, agradeço as palavras de encorajamento, o auxílio, o tempo e o empenho no contacto e receção dos participantes.

Ao Diogo Barros, agradeço a ajuda preciosa na elaboração das ilustrações deste trabalho.

Aos meus familiares e amigos, agradeço os momentos felizes, o carinho, o estímulo e a paciência.

Muito obrigada.

## **Conselho Científico da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto**

Prof. Doutor Miguel Fernando Silva Gonçalves Pinto (Presidente)

Prof. Doutor João Fernando Costa Carvalho (Vice-Presidente)

Prof. Doutora Ana Paula Coelho Macedo Augusto

Prof. Doutor António Cabral de Campos Felino

Prof. Doutor António Marcelo de Azevedo Miranda

Prof. Doutor Afonso Manuel Pinhão Ferreira

Prof. Doutor César Fernando Coelho Leal da Silva

Prof. Doutor Filipe Poças de Almeida Coimbra

Prof. Doutor Germano Neves Pinto Rocha

Prof. Doutora Inês Alexandra Costa Morais Caldas

Prof. Doutora Irene Graça Azevedo Pina Vaz

Prof. Doutor João Carlos Antunes Sampaio Fernandes

Prof. Doutor José António Macedo Carvalho Capelas

Prof. Doutor Manuel José Fontes de Carvalho

Prof. Doutora Maria Benedita Almeida Garrett de Sampaio Maia

Prof. Doutora Maria Cristina Pinto Coelho Mendonça Figueiredo Pollmann

Prof. Doutora Maria Helena Guimarães Figueiral da Silva

Prof. Doutora Maria Helena Raposo Fernandes

Prof. Doutora Maria de Lurdes Ferreira Lobo Pereira

Prof. Doutor Mário Jorge Rebolho Fernandes Silva

Prof. Doutor Mário Ramalho Vasconcelos

Prof. Doutor Paulo Rui Galvão Ribeiro de Melo

Prof. Doutor Pedro Manuel Vasconcelos Mesquita

Prof. Doutor Pedro de Sousa Gomes

Prof. Doutor Ricardo Manuel Casaleiro Lobo de Faria e Almeida

### **Docentes Jubilados**

Prof. Doutor Adão Fernando Pereira

Prof. Doutor Amílcar Almeida Oliveira<sup>†</sup>

Prof. Doutor António Manuel Machado Capelas<sup>†</sup>

Dr. António Ulisses Matos dos Santos

Prof. Doutor Durval Manuel Belo Moreira

Prof. Doutor Francisco António Rebelo Moraes Caldas

Dr. José Maria Vaz Osório<sup>†</sup>

Prof. Doutor José Serra Silva Campos Neves

Prof. Doutor Manuel Desport Marques<sup>†</sup>

Prof. Doutor Manuel Guedes de Figueiredo

### **Docentes aposentados**

Prof. Doutor António Manuel Guerra Capelas

Prof. Dr. Artur Manuel Osório de Araújo

Prof. Doutor Fernando Jorge Moraes Branco

Prof. Doutor Fernando José Brandão Martins Peres<sup>†</sup>

Prof. Doutor José Albertino Cruz Lordelo

Prof. Doutor José Carlos Pina Almeida Rebelo

Prof. Doutor Manuel Pedro da Fonseca Paulo

Prof. Doutora Maria Adelaide Macedo Carvalho Capelas<sup>†</sup>

Prof. Doutora Maria Purificação Valenzuela Sampaio Tavares

Prof. Doutor Rogério Serapião Martins Aguiar Branco

## Siglas e Abreviaturas

<b>A</b>	adenina
<b>A.a.</b>	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> / <i>A. actinomycetemcomitans</i>
<b>ADN</b>	ácido desoxirribonucleico
<b>ARN</b>	ácido ribonucleico
<b>ARNm</b>	ARN mensageiro
<b>ARNr</b>	ARN ribossómico
<b>ARNt</b>	ARN de transferência
<b>AUC</b>	<i>area under curve</i> (área abaixo da curva)
<b>B.f.</b>	<i>Bacteroides forsythus</i> / <i>B. forsythus</i>
<b>C</b>	citossina
<b>DVO</b>	dimensão vertical de oclusão
<b>FcYR</b>	recetores Fc <i>gama</i>
<b>FDI</b>	Federação Dentária Internacional
<b>FMDUP</b>	Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto
<b>F.n.</b>	<i>Fusobacterium nucleatum</i> / <i>F. nucleatum</i>
<b>G</b>	guanina
<b>GA</b>	gengiva aderida
<b>IC</b>	intervalo de confiança
<b>IHS</b>	hemorragia à sondagem
<b>IHSm</b>	índice de hemorragia à sondagem modificado
<b>IL1</b>	Interleucina-1
<b>IL6</b>	Interleucina-6
<b>IL8</b>	interleucina-8
<b>IL10</b>	Interleucina-10
<b>IL1A</b>	Interleucina-1A (gene)
<b>IL1B</b>	Interleucina-1B (gene)
<b>IL1ra</b>	antagonista do recetor endógeno da interleucina-1 (proteína)
<b>IL1RN</b>	antagonista do recetor da interleucina-1 (gene)
<b>IL1<math>\alpha</math></b>	Interleucina-1 <i>alpha</i> (proteína)
<b>IL1<math>\beta</math></b>	Interleucina-1 <i>beta</i> (proteína)

<b>IPm</b>	índice de placa modificado
<b>KS</b>	<i>Kolmogorov-Smirnov</i>
<b>LPS</b>	lipopolissacarídeos
<b>MQ</b>	mucosa queratinizada
<b>OMD</b>	Ordem dos Médicos Dentistas
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>pb</b>	par de bases
<b>PCR</b>	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
<b>PCR-RFLP</b>	<i>Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
<b>P.g.</b>	<i>Porphyromonas gingivalis</i> / <i>P. gingivalis</i>
<b>PMN</b>	células polimorfonucleares
<b>PPF</b>	prótese parcial fixa
<b>PS</b>	profundidade de sondagem
<b>ROC</b>	<i>Receiver Operator Characteristic</i>
<b>Sa</b>	<i>rugosidade aritmética</i>
<b>SE</b>	<i>standard errors</i> (erros padrão)
<b>SNP</b>	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
<b>STR</b>	<i>Single Tandem Repeat</i>
<b>T</b>	timina
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	fator de necrose tumoral <i>alpha</i>
<b>U</b>	uracilo
<b>VDR</b>	recetor da vitamina D
<b>VNTR</b>	<i>Variable Number Tandem Repeat</i>



## Índice de Figuras

Figura I.1	Desenho de sobredentaduras implanto-suportadas mandibulares. A – sistema retentivo independente (tipo bola), 2 implantes; B – sistema barra, 2 implantes; C – sistema retentivo independente (tipo bola), 4 implantes; D – sistema barra com extensões distais, 4 implantes.	40
Figura I.2	Desenho de sobredentaduras implanto-suportadas maxilares. A – sistema retentivo independente ( <i>Locator</i> ®), 4 implantes; B – sistema barra, 4 implantes.	42
Figura I.3	Tecidos periodontais e peri-implantares.	54
Figura I.4	Estrutura e organização do ADN.	72
Figura I.5	Esquema de dupla hélice do ADN.	73
Figura I.6	Síntese proteica (transcrição e tradução).	75
Figura I.7	Cromossoma 2 e a localização dos genes <i>IL1A</i> e <i>IL1B</i> .	80
Figura I.8	Localização e composição alélica do gene <i>IL1RN</i> .	84
Figura II.1	Assinatura dos documentos pelo participante (A) e preenchimento do inquérito (B).	97
Figura II.2	Material utilizado na recolha de material biológico: zaragatoas bucais estéreis, tubo <i>ependorf</i> e cones de papel devidamente esterilizados.	106
Figura II.3	Autoclave da clínica da FMDUP (JSM, Portugal).	107
Figura II.4	Recolha de material biológico: células descamativas por esfregaço bucal (A); fluido crevicular com recurso a pontas de papel (B).	108
Figura II.5	Preenchimento dos dados no rótulo da zaragatoa (A). Envelope preparado para o transporte para o laboratório responsável pelo processamento das amostras (B).	108
Figura II.6	Equipamento de extração automática de ADN e composição do kit utilizado.	110
Figura II.7	Equipamentos utilizados para a extração do ADN das amostras: vortex (A) e centrífugadora (B/C)	112
Figura II.8	Termociclador Biometra®.	113
Figura II.9	Equipamento para análise automatizada de fragmentos de ADN (QIAGEN®; Fornecedor: Izasa, Alemanha) e composição do <i>kit</i> utilizado.	118
Figura II.10	Representação integrada da corrida eletroforética para os parâmetros estudados (polimorfismos nos genes <i>IL1A</i> , <i>IL1B</i> e <i>IL1RN</i> ; bactérias <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>B. forsythus</i> , <i>F. nucleatum</i> e <i>P. gingivalis</i> ), referente a um participante da amostra.	119

Figura II.11	Gráficos que ilustram a corrida eletroforética para a pesquisa dos polimorfismos nos genes <i>IL1A</i> (à esquerda), <i>IL1B</i> (ao centro) e <i>IL1RN</i> (à direita), referente a um participante da amostra.	120
Figura II.12	Gráficos que ilustram a corrida eletroforética para a pesquisa das bactérias <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>B. forsythus</i> , <i>F. nucleatum</i> e <i>P. gingivalis</i> , referente a um participante da amostra.	120
Figura II.13	Representação da corrida eletroforética para a detecção das bactérias <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>B. forsythus</i> , <i>F. nucleatum</i> e <i>P. gingivalis</i> . Neste caso foram detetadas as bactéria <i>B.f.</i> , <i>F.n.</i> e <i>P.g.</i> .	123
Figura II.14	Gráficos que ilustram a corrida eletroforética no caso de detecção das bactérias <i>B. forsythus</i> , <i>F. nucleatum</i> e <i>P. gingivalis</i> . <i>A. actinomycetemcomitans</i> estava ausente.	123
Figura III.1	Distribuição da amostra segundo o sexo dos indivíduos (n=58).	130
Figura III.2	Distribuição da amostra segundo a idade e o sexo dos indivíduos (n=58).	131
Figura III.3	Distribuição dos indivíduos segundo o nível de escolaridade (n=58).	131
Figura III.4	Distribuição da amostra segundo a presença ou não de complicação biológica (n=58).	132
Figura III.5	Distribuição da amostra segundo as complicações biológicas peri-implantares (n=58).	133
Figura III.6	Distribuição da amostra segundo a perda de implantes (n=58).	134
Figura III.7	Distribuição da amostra segundo a exposição de metal dos implantes (n=58).	135
Figura III.8	Gráficos de caixa para as associações encontradas entre os parâmetros de diagnóstico e as complicações biológicas peri-implantares.	138
Figura III.9	Distribuição dos indivíduos segundo o consumo de tabaco na atualidade e no passado (n=58).	143
Figura III.10	Distribuição da amostra segundo o nível de higiene oral (n=58).	146
Figura III.11	Distribuição da amostra segundo o tipo de desdentação (n=58).	148
Figura III.12	Distribuição do tipo de sobredentadura e do sistema retentivo, segundo a localização (n=69).	151
Figura III.13	Número de implantes de suporte das sobredentaduras (n=69).	151
Figura III.14	Caracterização e distribuição da amostra segundo o tempo em função (n=69).	152
Figura III.15	Distribuição dos indivíduos segundo a arcada antagonista para cada resultado (n=58).	154
Figura III.16	Distribuição da amostra de segundo a Classificação de <i>Eichner</i> (n=58).	156
Figura III.17	Complicações biológicas e protéticas das sobredentaduras (n=69).	157
Figura III.18	Complicações biológicas na amostra de sobredentaduras (n=69).	157
Figura III.19	Perda de implantes e distribuição segundo o momento da perda (n=69).	158

---

Figura III.20	Distribuição da mucosite peri-implantar segundo a extensão da sobredentadura (n=69).	158
Figura III.21	Distribuição das complicações biológicas e da mucosite segundo o sistema retentivo da sobredentadura (n=69).	159
Figura III.22	Frequência de complicações protéticas na amostra (n=69).	160
Figura III.23	Distribuição da hipertrofia gengival segundo o sistema retentivo das sobredentaduras (n=69).	161
Figura III.24	Distribuição do número total de consultas segundo o sistema retentivo das sobredentaduras (n=69).	162
Figura III.25	Distribuição da variável número de consultas por ano (n=69).	162
Figura III.26	Composição alélica da amostra, relativamente aos genes IL1A-889 e IL1B+3953 (n=58).	164
Figura III.27	Distribuição da amostra segundo o genótipo combinado da IL1 (n=58).	165
Figura III.28	Frequência das bactérias periodonto-patogénicas na amostra.	171
Figura III.29	Gráficos de caixa para as associações entre os parâmetros de diagnóstico e as bactérias.	173
Figura III.30	Distribuição da profundidade de sondagem, no caso da bactéria <i>Bacteroides forsythus</i> .	174
Figura III.31	Curva ROC com base na probabilidade estimada pelo modelo.	181



## Índice de Quadros

Quadro II.1	Produtos de amplificação e enzimas de restrição para os polimorfismos dos genes <i>IL1A</i> e <i>IL1B</i>	115
Quadro II.2	Resultados esperados após digestão de restrição dos genes <i>IL1A</i> e <i>IL1B</i>	116
Quadro II.3	<i>Primer</i> usado para detecção do polimorfismo <i>IL1RN VNTR</i> e respectivos alelos	116
Quadro II.4	Composição e comprimento dos <i>primers</i> de cada espécie bacteriana	117
Quadro II.5	Combinações de alelos para <i>IL1A</i> e <i>IL1B</i> e genótipo composto da <i>IL1</i>	121
Quadro II.6	Combinações alélicas e genótipos para o polimorfismo no intrão 2 do gene <i>IL1RN</i>	122
Quadro III.1	Distribuição da amostra segundo o sexo e a idade, nos grupos complicação e sucesso (n=58)	133
Quadro III.2	Frequências absolutas e relativas das variáveis diâmetro e comprimento dos implantes de suporte da(s) sobredentadura(s) (n=58)	135
Quadro III.3	Estatísticas sumárias avaliadas para as variáveis IPm, HPSm, PS e MQ	136
Quadro III.4	Coefficientes de <i>Spearman</i> para as associações entre IPm, HPSm, PS e MQ	137
Quadro III.5	Distribuição da amostra segundo as doenças sistêmicas registradas (n=58)	139
Quadro III.6	Distribuição da amostra segundo a neoplasia, e os tratamentos de radioterapia e quimioterapia (n=58)	141
Quadro III.7	Frequências absolutas e relativas das variáveis anticoncepcionais orais, menopausa e terapia hormonal de substituição (n=44)	142
Quadro III.8	Distribuição do número de indivíduos da amostra segundo o consumo de tabaco na atualidade <i>versus</i> no passado (n=58)	143
Quadro III.9	Distribuição da amostra segundo o consumo de bebidas alcoólicas (vinho, cerveja e brancas) na atualidade e na semana pós-cirurgia (n=58)	144
Quadro III.10	Distribuição dos indivíduos segundo o consumo de álcool (vinho, cerveja e bebidas brancas) na atualidade e na semana pós-cirurgia (n=58)	145
Quadro III.11	Higiene dentária <i>versus</i> Higiene da prótese dentária (n=58)	146
Quadro III.12	Distribuição dos indivíduos segundo o biótipo gengival (n=58)	147
Quadro III.13	Frequência das classes relativas aos achados radiográficos (n=58)	148

---

Quadro III.14	Distribuição da amostra segundo a reabilitação oral e o sistema retentivo (n=58)	149
Quadro III.15	Tipo e sistema retentivo das sobredentaduras, segundo a localização (n=69)	150
Quadro III.16	Frequência das classes relativas à arcada antagonista (n=58)	153
Quadro III.17	Parâmetros da avaliação oclusal (n=58)	155
Quadro III.18	Análise univariada para a mucosite peri-implantar	159
Quadro III.19	Análise univariada para a complicação biológica peri-implantar	159
Quadro III.20	Coeficientes de <i>Spearman</i> para a associação tempo em função / número total de consultas	162
Quadro III.21	Distribuição da amostra segundo a técnica implantar e o comportamento pós-cirúrgico (n=58)	163
Quadro III.22	Composição alélica (IL1A-889 e IL1B+3953) e genotípica (IL1) da amostra (n=58)	165
Quadro III.23	Composição alélica e genotípica <i>IL1RN</i> da amostra (n=58)	166
Quadro III.24	Frequência absoluta das complicações biológicas segundo a composição alélica e genotípica dos genes <i>IL1</i> (n=58)	167
Quadro III.25	Frequência absoluta das complicações biológicas segundo a composição alélica e genotípica do gene <i>IL1RN</i> (n=58)	168
Quadro III.26	Resultados do teste exato de <i>Fisher</i> para as associações entre as complicações e o alelo ou genótipo <i>IL1RN</i>	169
Quadro III.27	Resultados do teste exato de <i>Fisher</i> para as associações entre complicação biológica e alelo ou genótipo <i>IL1</i>	170
Quadro III.28	Frequência absoluta das complicações biológicas segundo a composição bacteriana (n=58)	172
Quadro III.29	Resultados do teste exato de <i>Fisher</i> para as associações entre complicação biológicas e bactérias	172
Quadro III.30	Resultados dos testes estatísticos para associações entre as bactérias e a história clínica	174
Quadro III.31	Resultados do teste exato de <i>Fisher</i> para associações entre a desdentação e as bactérias	175
Quadro III.32	Resultados dos testes estatísticos para associações entre as bactérias, a técnica implantar e o comportamento pós-cirúrgico	175
Quadro III.33	Bactérias ( <i>A.a.</i> , <i>B.f.</i> , <i>F.n.</i> e <i>P.g.</i> ) versus distribuição alélica (IL1A e IL1B) e genótipo composto IL1 (n=58)	176
Quadro III.34	Bactérias ( <i>A.a.</i> , <i>B.f.</i> , <i>F.n.</i> e <i>P.g.</i> ) versus distribuição alélica <i>IL1RN</i> (n=58)	176
Quadro III.35	Resultados do teste exato de <i>Fisher</i> para associações entre as bactérias e os alelos ou genótipo da IL1	178
Quadro III.36	Análise univariada	179

---

Quadro III.37	Modelo final	180
Quadro III.38	Valores da análise ROC	181
Quadro IV.1	Estudos de prevalência do genótipo positivo da interleucina-1 concordantes com a nossa investigação.	223
Quadro IV.2	Estudos de prevalência do genótipo positivo da interleucina-1 discordantes com a nossa investigação.	224





# ÍNDICE

<b>Capítulo I – INTRODUÇÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>1. Reabilitação oral implanto-suportada .....</b>	<b>34</b>
1.1. Sobredentaduras sobre implantes .....	35
1.1.1. Sobredentaduras mandibulares .....	40
1.1.2. Sobredentaduras maxilares .....	42
<b>2. Sobrevivência e sucesso dos implantes dentários .....</b>	<b>44</b>
2.1. Complicações em reabilitações orais implanto-suportadas .....	47
2.1.1. Complicações cirúrgicas .....	47
2.1.2. Complicações biológicas .....	48
2.1.3. Complicações protéticas .....	49
2.1.4. Complicações estéticas .....	51
2.2. Complicações em sobredentaduras implanto-suportadas .....	51
<b>3. Biologia dos tecidos peri-implantares .....</b>	<b>53</b>
<b>4. Doenças peri-implantares .....</b>	<b>56</b>
4.1. Parâmetros de diagnóstico .....	57
4.2. Mucosite peri-implantar .....	59
4.3. Peri-implantite .....	60
4.4. Etiopatogênese .....	61
4.4.1. Biofilme .....	62
4.4.2. Resposta inflamatória do hospedeiro .....	66
4.5. Fatores de risco .....	68
<b>5. Suscetibilidade genética .....</b>	<b>70</b>
5.1. Ácidos nucleicos .....	71
5.1.1. Ácido desoxirribonucleico .....	72
5.1.2. Ácido ribonucleico .....	74
5.2. Síntese proteica .....	74
5.3. Mutação e polimorfismo .....	76
5.3.1. Polimorfismos genéticos da interleucina-1 .....	80
5.3.1.1. Prevalência dos polimorfismos genéticos da interleucina-1 .....	86
<b>6. Objetivos .....</b>	<b>88</b>
<b>Capítulo II – MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>91</b>
<b>1. Amostra .....</b>	<b>93</b>
1.1. População .....	93
1.2. Critérios de inclusão no estudo .....	94

---

1.3. Caracterização do estudo .....	95
1.4. Consentimento informado e aspetos ético-legais .....	95
1.5. Condições do exame dos participantes .....	96
<b>2. Métodos e critérios utilizados na recolha de dados .....</b>	<b>96</b>
2.1. Questionário .....	97
2.1.1. Identificação dos participantes .....	97
2.1.2. Aspetos de ordem demográfica e social .....	98
2.1.3. História clínica .....	98
2.1.4. Características comportamentais .....	99
2.2. Recolha de informação clínica .....	100
2.2.1. Avaliação dentária e protética .....	100
2.2.2. Avaliação implantar .....	101
2.2.3. Avaliação da oclusão .....	103
2.2.4. Complicações das sobredentaduras .....	103
2.2.5. Avaliação da higiene oral .....	104
2.2.6. Avaliação da higiene da prótese dentária .....	104
2.2.7. Avaliação da patologia da mucosa oral .....	105
2.2.8. Avaliação do biótipo gengival .....	105
2.2.9. Avaliação radiográfica .....	105
2.3. Recolha de amostras biológicas .....	106
<b>3. Metodologia laboratorial .....</b>	<b>109</b>
3.1. Isolamento do ADN .....	110
3.2. Amplificação do ADN .....	112
3.3. Análise genética .....	113
3.3.1. Polimorfismos nos genes da família da interleucina-1 .....	114
3.3.1.1. Polimorfismos nos genes <i>IL1A</i> -889 e <i>IL1B</i> +3953 .....	116
3.3.1.2. Polimorfismo no intrão 2 do gene da <i>IL1RN</i> .....	116
3.3.2. Bactérias periodonto-patogénicas .....	117
3.4. Eletroforese em gel de agarose .....	119
<b>4. Interpretação de resultados .....</b>	<b>120</b>
4.1. Pesquisa de polimorfismos da família da interleucina-1 .....	120
4.1.1. Polimorfismos nos genes <i>IL1A</i> -889 e <i>IL1B</i> +3953 .....	121
4.1.2. Polimorfismo no intrão 2 do gene <i>IL1RN</i> .....	121
4.2. Pesquisa de bactérias periodonto-patogénicas .....	122
<b>5. Análise estatística .....</b>	<b>124</b>
5.1. Técnicas de análise .....	124
5.2. Seleção de variáveis para a construção do modelo .....	126

---

<b>Capítulo III – RESULTADOS .....</b>	<b>127</b>
<b>1. Caracterização da amostra .....</b>	<b>130</b>
1.1. Sexo e idade .....	130
1.2. Nível de escolaridade .....	131
<b>2. Complicação biológica peri-implantar versus sucesso .....</b>	<b>132</b>
2.1. Caracterização das complicações biológicas peri-implantares .....	133
2.2. Caracterização e avaliação implantar .....	134
<b>3. História clínica .....</b>	<b>139</b>
3.1. Doenças sistêmicas .....	139
3.2. Medicação .....	140
3.3. Neoplasia, tratamentos de quimioterapia e radioterapia .....	141
3.4. Anticoncepcionais orais, menopausa e terapia hormonal de substituição .....	141
3.5. Hábitos tabágicos .....	142
3.6. Hábitos alcoólicos .....	144
3.7. Higiene oral e higiene da prótese dentária .....	145
3.8. Patologia da mucosa oral .....	146
3.9. Biótipo gengival .....	147
3.10. Uso anterior de prótese dentária .....	147
3.11. Desdentação .....	147
3.12. Achados radiográficos .....	148
<b>4. Avaliação protética .....</b>	<b>149</b>
4.1. Caracterização das sobredentaduras .....	150
4.2. Tempo em função .....	152
4.3. Arcada antagonista .....	152
4.4. Avaliação oclusal .....	154
4.4.1. Classificação de <i>Eichner</i> .....	156
4.5. Complicações em sobredentaduras .....	156
4.5.1. Complicações biológicas .....	157
4.5.2. Complicações protéticas .....	160
<b>5. Caracterização cirúrgica e pós-cirúrgica .....</b>	<b>163</b>
<b>6. Análise genotípica – polimorfismos da interleucina-1 .....</b>	<b>164</b>
6.1. Complicações biológicas e composição genotípica .....	166
<b>7. Bactérias periodonto-patogénicas .....</b>	<b>171</b>
7.1. Complicações biológicas peri-implantares e biofilme .....	171
7.2. Parâmetros de avaliação peri-implantar e biofilme .....	173
7.3. História clínica e biofilme .....	174
7.4. Desdentação e biofilme .....	175
7.5. Técnica implantar, comportamento pós-cirúrgico e biofilme .....	175
<b>8. Composição genotípica da interleucina-1 e biofilme .....</b>	<b>176</b>

---

<b>9. Regressão logística .....</b>	<b>179</b>
9.1. Modelo final .....	180
<b>Capítulo IV – DISCUSSÃO .....</b>	<b>183</b>
<b>1. Características da amostra .....</b>	<b>186</b>
1.1. Dimensão .....	186
1.2. Sexo .....	190
1.3. Idade .....	191
1.4. Nível de escolaridade .....	193
<b>2. Complicação biológica peri-implantar versus sucesso .....</b>	<b>194</b>
2.1. Caracterização das complicações biológicas peri-implantares .....	195
2.2. Parâmetros de avaliação implantar .....	197
<b>3. História clínica .....</b>	<b>200</b>
3.1. Doenças sistêmicas .....	200
3.2. Medicação .....	202
3.3. Neoplasia, tratamentos de quimioterapia e radioterapia .....	203
3.4. Anticoncepcionais orais, menopausa e terapia hormonal de substituição .....	203
3.5. Hábitos tabágicos .....	204
3.6. Hábitos alcoólicos .....	206
3.7. Higiene oral e higiene da prótese removível .....	207
3.8. Patologia da mucosa oral .....	208
3.9. Biótipo gengival .....	209
3.10. Uso anterior de prótese dentária .....	209
<b>4. Avaliação protética .....</b>	<b>209</b>
4.1. Sobredentaduras implanto-suportadas .....	211
4.2. Tempo em função .....	212
4.3. Complicações em sobredentaduras .....	213
4.3.1. Complicações biológicas .....	213
4.3.2. Complicações protéticas .....	214
4.4. Avaliação oclusal .....	217
<b>5. Caracterização cirúrgica e pós-cirúrgica .....</b>	<b>218</b>
5.1. Técnica implantar e comportamento pós-cirúrgico .....	220
<b>6. Análise genotípica – polimorfismos da interleucina-1 .....</b>	<b>222</b>
6.1. Prevalência do genótipo da interleucina-1 .....	222
6.2. Prevalência dos alelos dos genes <i>IL1A</i> -889 e <i>IL1B</i> +3953 .....	225
6.3. Prevalência dos alelos e dos genótipos <i>IL1RN</i> .....	226
<b>7. Complicações biológicas peri-implantares e composição genotípica da interleucina-1 .....</b>	<b>228</b>
<b>8. Biofilme peri-implantar .....</b>	<b>232</b>

<b>9. Composição genotípica da interleucina-1 e biofilme .....</b>	<b>235</b>
<b>10. Modelo de regressão logística .....</b>	<b>236</b>
<b>Capítulo V – CONCLUSÕES .....</b>	<b>237</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>245</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>273</b>
<b>Anexo I Aprovação da Comissão de Ética</b>	
<b>Anexo II Informação ao Participante</b>	
<b>Anexo III Consentimento Informado</b>	
<b>Anexo IV Inquérito ao Participante</b>	
<b>Anexo V Ficha de Recolha de Dados</b>	



CAPÍTULO I

## **INTRODUÇÃO**





Os implantes orais foram concebidos para reter próteses dentárias em arcadas desdentadas e a primeira reabilitação com prótese sobre implantes de titânio ocorreu em 1965, no seguimento das importantes descobertas acerca da osteointegração pelo Professor Per-Ingvar Brånemark.<sup>(1, 2)</sup> Desde então, milhares de pacientes foram reabilitados, em todo o mundo, com recurso a implantes dentários, com vista à substituição de dentes ausentes. Genericamente, a comunidade médica considera que a terapêutica com implantes dentários pode proporcionar uma melhoria da qualidade de vida do paciente. Existem múltiplas opções em reabilitação oral, dependendo do grau de desdentação do indivíduo e das exigências funcionais, estéticas e fonéticas.

A literatura internacional de referência tem documentado que a maioria dos sistemas de implantes disponíveis no mercado apresenta elevadas taxas de sucesso implantar e protético.<sup>(1, 3-8)</sup> De facto, há um consenso de que os implantes dentários são capazes de proporcionar previsibilidade e resultados duradouros na substituição de dentes ausentes, da mesma forma que permitem a preservação das estruturas dos dentes naturais adjacentes.<sup>(1)</sup> No entanto, existem fatores que podem interferir com o previsível estabelecimento de uma conexão rígida permanente entre a superfície do implante e o osso circundante, denominada osteointegração.

Nos últimos anos, tem vindo a verificar-se uma seleção mais ponderada e uma melhor descrição dos critérios de sucesso para os implantes dentários. Outrora, os critérios apenas se focavam na perda do implante e, mais recentemente, vêm a contemplar outros aspetos biológicos e protéticos. Tal ocorreu, provavelmente, porque a evolução das superfícies e dos sistemas de

implantes condicionam uma maior sobrevida implantar, e pela necessidade de dar resposta às questões biológicas e funcionais, relacionadas com os tecidos peri-implantares e a própria reabilitação protética.<sup>(9)</sup> Segundo Carl Misch,<sup>(9)</sup> nenhum critério de sucesso deve excluir o principal suporte de uma prótese funcional (o implante) e muito menos, a reabilitação que suporta.

Apesar da publicação de elevadas taxas de sucesso biológico dos implantes dentários e do aumento da previsibilidade do processo de osteointegração, atualmente o interesse da investigação tem-se focado nas complicações da fase restauradora, relacionadas tanto com fatores biológicos como com fatores protéticos. Os primeiros referem-se à condição dos tecidos peri-implantares de suporte, e os segundos estão associados a limitações dos componentes e materiais protéticos disponíveis.

## **1. Reabilitação oral implanto-suportada**

A substituição de dentes perdidos restaura a função e a estética, melhora a confiança, a autoestima e a qualidade de vida dos pacientes.<sup>(10)</sup> Esse é o principal objetivo da reabilitação oral, e pode ser alcançado através da utilização de prótese removível ou fixa, com ou sem recurso a implantes dentários.

As próteses removíveis convencionais apresentam, muitas vezes, uma performance diminuída, apesar de satisfazerem esse objetivo primordial. Como resultado da força oclusal reduzida e da instabilidade da prótese, a eficiência mastigatória também diminui com a perda dentária, o que pode até conduzir a défices nutricionais.<sup>(11)</sup> As próteses parciais removíveis apresentam baixas taxas de sobrevida (60% após 4 anos; 35% após 10 anos), devido à necessidade de reparação ou à perda dos dentes pilares.<sup>(11)</sup> A região desdentada apresenta perda óssea acelerada e, por isso, são indicados tratamentos dentários com recurso a implantes para muitas situações clínicas, com vista à manutenção do nível ósseo e à preservação dos dentes naturais remanescentes.

Atualmente, a reabilitação implantar pode auxiliar na restituição de um complexo de funções orais perdidas nos pacientes desdentados. Existem diversas

opções protéticas implanto-suportadas, tais como: próteses fixas (unitárias, parciais ou totais; cimentadas ou aparafusadas) e próteses removíveis – sobredentaduras (parciais ou totais; com diferentes desenhos e sistemas retentivos).

Em geral, as próteses implanto-suportadas apresentam diversas vantagens, tais como: restauração e manutenção da dimensão vertical da oclusão (DVO); manutenção ou melhoria da estética facial; melhoria da oclusão, propriocepção e performance mastigatória; maior sucesso protético; redução do tamanho da prótese; melhor estabilidade e retenção da prótese removível; aumento da longevidade; e melhoria da saúde psicológica do paciente.<sup>(11)</sup>

Idealmente, a prótese parcial fixa (PPF) deve ser totalmente implanto-suportada, em vez de conectar os implantes aos dentes. A restauração fixa pode ser indicada para um paciente totalmente desdentado, com grande vantagem psicológica para o paciente.<sup>(11)</sup> Em casos de desdentação total, as sobredentaduras implanto-suportadas têm sido relatadas com previsibilidade e satisfação do paciente.<sup>(12-20)</sup>

A investigação clínica tem demonstrado excelentes taxas de sucesso a longo prazo para restaurações implanto-suportadas em pacientes total ou parcialmente desdentados. Esse mesmo sucesso das restaurações retidas por implantes deve ser medido, não somente pela osteointegração implantar bem-sucedida, mas também pela ausência de problemas associados.

O plano de tratamento deve considerar cuidadosamente as questões biomecânicas para minimizar as perdas e otimizar o sucesso.<sup>(10)</sup> O controle e distribuição de cargas, para a preservação da conexão biológica entre os implantes e o osso de suporte, é um fator crítico para o sucesso da reabilitação com implantes dentários.

## **1.1. Sobredentaduras sobre implantes**

Segundo o Glossário de Termos Prostodônticos,<sup>(21)(21)</sup> uma sobredentadura implanto-suportada é uma prótese dentária removível, parcial ou total, que cobre e é suportada por um ou mais implantes dentários. Significa que o paciente pode

remover a restauração protética, mas não a supraestrutura unida aos implantes.

Esta opção protética, em pacientes desdentados totais, oferece muitas vantagens relativamente à restauração fixa, tais como: melhoria da estética facial; possibilidade de remoção para controlo de eventual parafunção; menor número de implantes necessários; tratamento menos exigente para o paciente; tratamento mais fácil das complicações a longo prazo; e higienização facilitada. No entanto, uma sobredentadura, em comparação com uma prótese total fixa, apresenta menor durabilidade pois os retentores necessitam de troca ou ajuste frequentemente e os dentes artificiais acrílicos desgastam-se mais rapidamente que os de cerâmica ou metálicos. Também oferece maior probabilidade de retenção de alimentos devido às extensões acrílicas. Os custos gerais laboratoriais das sobredentaduras são muitas vezes similares aos de uma restauração fixa, para os quais a supraestrutura unida aos implantes contribui significativamente.<sup>(11)</sup>

De um modo geral, as sobredentaduras sobre implantes aumentam o suporte, a retenção e a estabilidade de uma prótese removível convencional, e consequentemente melhoram a função mastigatória, a estética, a fonética e o conforto do paciente.<sup>(11)</sup> Uma grande vantagem da colocação de implantes dentários para suporte de sobredentaduras é o posicionamento dos dentes artificiais não condicionado pelas zonas neutras dos tecidos moles, principalmente no caso das próteses mandibulares.<sup>(11)</sup>

Dependendo da quantidade de suporte dos implantes e não somente da aparência da prótese, as sobredentaduras podem ser totalmente implanto-suportadas ou muco-implanto-suportadas.<sup>(22)</sup> Na primeira opção, a restauração é rígida quando inserida, devido à totalidade do suporte ser dado pelos implantes, cujo número deve variar entre 4 a 6 implantes na mandíbula e 6 a 8 na maxila.<sup>(22)</sup> No segundo caso, o suporte primário anterior é dado pelos implantes e o suporte posterior pelo tecido mole. Sabendo que o osso nas zonas posteriores continuará em reabsorção mais rápida que nas próteses totais convencionais, é espectável a necessidade de rebasamentos e ajustes oclusais a cada ano.<sup>(22)</sup> Tem como vantagem um menor custo (menos implantes e peças protéticas), mas idealmente todas as próteses muco-implanto-suportadas devem ser convertidas em totalmente implanto-suportadas, com aumento do número de implantes e

potenciais extensões da supraestrutura.<sup>(22)</sup>

Na literatura científica têm sido relatados casos de sobredentaduras suportadas por um número variável de implantes, no mínimo de 1 e no máximo de 8.<sup>(14)</sup> Relativamente à manutenção a longo prazo, Sadowsky<sup>(23)</sup> concluiu que não há diferenças significativas entre sobredentaduras suportadas por 2 implantes e as suportadas por 3 ou mais implantes. Mas, a utilização de múltiplos implantes de suporte é sugerida quando a anatomia da arcada é sensível, as forças oclusais estão aumentadas, as exigências de retenção são elevadas, e ainda quando menores quantidades de osso disponível implicam implantes de comprimento e largura inferiores a 8 e 3,5mm, respetivamente.<sup>(23)</sup>

No caso das sobredentaduras, em comparação com as reabilitações fixas implanto-suportadas, os implantes devem ser colocados mais para lingual, apical e mesio-distal, devido à necessidade de colocar a supraestrutura metálica unida aos pilares ou diretamente aos implantes, e para melhorar questões biomecânicas e de higiene.<sup>(22)</sup> Os retentores (*attachments*) ou encaixes colocados na parte interna da prótese fazem a união desta à referida supraestrutura.

Para ambas as arcadas, existem diversos sistemas de retenção para sobredentaduras, com diferentes indicações e condicionalismos. Os encaixes para sobredentaduras permitem algum movimento durante a função e, como resultado, sofrem desgaste e tornam-se menos retentivos. Assim, a porção do encaixe, na prótese, deve poder ser substituída, ao contrário da porção unida ao implante (supraestrutura). Barras, encaixes magnéticos ou de bola, e coroas telescópicas são alguns exemplos,<sup>(24, 25)</sup> no entanto existem diversos desenhos e combinações, com base na ferulização ou não dos implantes. No planeamento da reabilitação, a seleção do sistema de retenção é condicionada pelo espaço interoclusal disponível e a posição dos retentores pode afetar a quantidade de espaço entre os implantes.<sup>(22)</sup>

Nas sobredentaduras, sistemas retentivos individuais para cada implante oferecem uma alternativa protética simples, relativamente ao sistema de barra. No entanto, é mais crítico alcançar paralelismo entre implantes não ferulizados e perpendicularidade múltipla com o plano oclusal, de modo a facilitar um bom eixo de inserção e minimizar a carga durante o assentamento e a função.<sup>(10)</sup> Existem inúmeros sistemas de encaixe tipo bola disponíveis no mercado, com a

característica comum de a porção macho (aparafusada sobre o implante) possuir uma área retentiva para o encaixe (porção fêmea) se adaptar quando a prótese é colocada em função. Quando se utilizam dois implantes na mandíbula, os encaixes de bola parecem ser mais económicos, menos sensíveis tecnicamente, mais flexíveis em arcos cónicos, mas menos retentivos comparativamente com a alternativa da barra.<sup>(23)</sup> O uso de dois ou mais implantes independentes com recurso a encaixes tipo bola tem constituído um desafio da implantologia e da reabilitação implantar. De facto, têm surgido sistemas mais atuais e inovadores, como por exemplo o *Locator*<sup>®</sup>. Este sistema apresenta resultados promissores embora ainda com curtos períodos de *follow-up*,<sup>(25-29)</sup> e pode ser aplicado em casos de divergência de implantes até 40°, o que minimiza a propagação das cargas nefastas aos implantes. O movimento dinâmico do clássico encaixe bola *O-ring* gera um dos encaixes mais resilientes ou móveis, pois pode permitir movimento em seis direções diferentes.<sup>(30)</sup> No entanto, se uma supraestrutura unir os implantes, o grau de movimento diminui. Ou seja, dois ou mais encaixes de bola colocados sobre uma barra podem limitar substancialmente o movimento da restauração. A conjugação do sistema *Locator*<sup>®</sup> sob barras fresadas é atualmente mais comercializado.

Nas situações em que os implantes se encontram unidos, conectados ou ferulizados, os retentores unem a prótese removível a uma supraestrutura genericamente denominada de barra que, por sua vez, faz a união de todos os implantes na arcada. Esta estrutura metálica deve encaixar passivamente e pode ser aparafusada ou cimentada, sendo que a primeira tem vantagem quando os pilares protéticos possuem menos de 5mm de altura.<sup>(30)</sup> Existem inúmeros sistemas para barras preformadas e fundidas, com diferentes secções (circular, oval, U) e diversas possibilidades de encaixe (clipes metálicos ou plásticos, encaixes distais, entre outros).

A altura total do sistema barra-clipe (encaixados) pode ser no mínimo de 4mm, ao contrário dos 5 a 7mm necessários para o sistema *o-ring*.<sup>(30)</sup> Assim, um momento de força menor é colocado sobre a barra durante a rotação, sendo necessário menos espaço sob a base da prótese. Comparativamente às restaurações fixas, as sobredentaduras requerem mais espaço interoclusal (espaço entre a crista óssea e o plano oclusal).<sup>(30)</sup> O acrílico precisa de volume

para ter resistência; a barra e os encaixes precisam de 3 a 7mm de altura dependendo do tipo e desenho; o vão sob a barra deve ter no mínimo 1mm para permitir a higienização. Consequentemente torna-se necessário um espaço mínimo de 12mm, entre a gengiva e o plano oclusal. Um pilar aparafusado reduz a altura de coroa, permitindo um volume adicional de acrílico para a resistência da sobredentadura.<sup>(30)</sup> Os cliques ou cavaletes possuem diferentes capacidades de retenção e uma rotação de 20°, o que permite melhorar a flexibilidade do sistema e compensar a resiliência do tecido de suporte.<sup>(30)</sup> Necessitam de pelo menos 6mm no sentido horizontal, o que poderá reduzir o número de implantes a colocar no espaço desdentado.<sup>(30)</sup>

Uma prática comum é colocar dois implantes na região anterior da mandíbula com uma barra de ligação, em que um ou dois cliques retêm a prótese na barra. Quando as forças oclusais são aplicadas, a prótese gira em torno da barra (eixo de rotação anterior), o que reduz a carga exercida sobre os implantes e diminui um pouco na parte posterior, direcionando as forças para as áreas de apoio primárias (almofada retromolar e *buccal shelf*).<sup>(10)</sup> Comparando os sistemas barra e bola, Klementti<sup>(15)</sup> referiu que esta solução (dois implantes unidos por uma barra) apresenta menor número de complicações do que sistemas independentes com dois implantes independentes. Por seu lado, Gotfredsen, *et al.*<sup>(31)</sup> reportou complicações técnicas mais frequentes nos barras do que no sistema bola.

Segundo Carl Misch, a técnica ideal para a manutenção da saúde mandibular é uma prótese totalmente implanto-suportada, na qual o suporte da carga oclusal é dado pelos implantes, a retenção é excelente e a estabilidade da prótese é máxima.<sup>(30)</sup> Com 4 a 6 encaixes entre os implantes, a prótese não se move sobre a barra de conexão.<sup>(30)</sup> Apesar do aumento do número de implantes parecer aumentar a retenção e a estabilidade, Klementti<sup>(15)</sup> concluiu que, tanto na maxila como na mandíbula, a satisfação do paciente e a função da prótese não são dependentes do número de implantes ou do tipo de encaixe.

Em suma, existe uma grande variedade de combinações de encaixes para sobredentadura, sendo a escolha muitas vezes condicionada pelo espaço interoclusal disponível, pelas exigências funcionais do paciente, assim como pela condição económica.

Nas Figuras I.1 e I.2 é possível observar-se, em forma de esquema, diferentes sobredentaduras sobre implantes independentes ou conectados por barra, tanto na mandíbula como no maxilar superior.

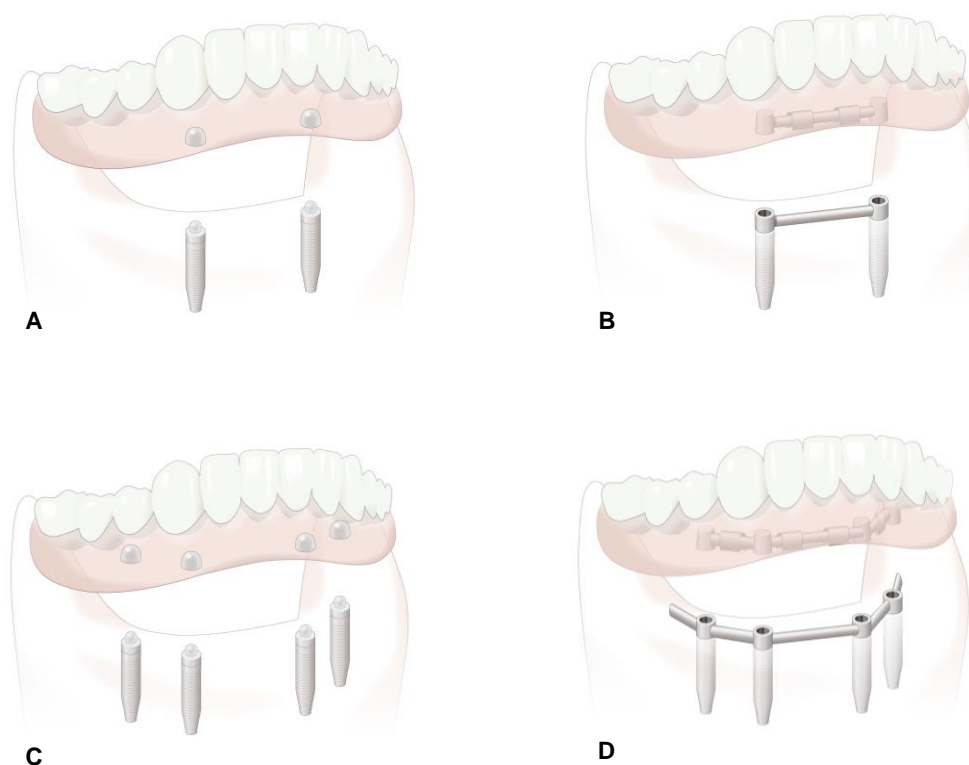


Figura I.1 – Sobredentaduras implanto-suportadas mandibulares.  
A – sistema bola, 2 implantes; B – sistema barra, 2 implantes;  
C – sistema bola, 4 implantes; D – sistema barra com extensões distais, 4 implantes.

*Ilustração: Diogo Barros*

### 1.1.1. Sobredentaduras mandibulares

A prótese total inferior ou mandibular convencional é mais problemática para os pacientes do que uma prótese total superior ou maxilar, especialmente para pacientes com severa reabsorção da crista óssea mandibular. Nesta situação, a adição de implantes orais proporciona um maior controlo da estabilidade e da retenção de uma prótese removível<sup>(30)</sup> e torna a sobredentadura sobre implantes o tratamento de eleição em pacientes com mandíbula desdentada atrófica.



Na arcada inferior, a maioria das sobredentaduras é suportada por 2 implantes na região anterior (entre os buracos mentonianos, na região dos caninos e pré-molares), e pelo tecido mole nas zonas posteriores.<sup>(30)</sup> Apesar das melhorias na retenção da prótese removível, a perda óssea posterior continua e complicações a nível anterior ocorrem mais frequentemente do que usando implantes adicionais.<sup>(30)</sup> Nestes casos, a manutenção do osso limita-se à zona em redor de cada implante.<sup>(30)</sup> Do mesmo modo que a adição de mais implantes de suporte (3 ou 4 no total) melhora a retenção e a estabilidade lateral da prótese, a barras com extensões distais (*cantilever*) podem limitar o suporte mucoso.

Em 2002, no *The McGill Consensus Statement on Overdentures*,<sup>(12)</sup> um conjunto de *experts* sugeriu que uma sobredentadura mandibular com 2 implantes fosse a primeira escolha para a reabilitação da mandíbula desdentada, baseando-se na evidência existente até então, relativamente à manutenção do osso na sínfise mentoniana e à satisfação dos pacientes, independentemente do sistema retentivo selecionado. Estudos de Thomason e seus colaboradores,<sup>(32)</sup> em 2012, reafirmaram esta solução protética como a primeira opção de tratamento para a mandíbula, sem informação acerca do tipo de sistema retentivo nem comparação com soluções de múltiplos implantes.

Relativamente ao número de implantes de suporte em sobredentaduras mandibulares, um recente artigo de revisão baseado em 11 ensaios clínicos randomizados,<sup>(14)</sup> concluiu que não existem diferenças em termos de resultados clínicos, até 10 anos em função, quando 2 ou 4 implantes suportam uma sobredentadura mandibular. Já em 2008, numa declaração de consensos,<sup>(33)</sup> não foi possível concluir que a satisfação do paciente, a função da prótese e a sobrevivência de implantes, melhoram com o aumento do número de implantes. Alguns estudos indicam até que uma sobredentadura inferior com apenas um implante pode aumentar a satisfação do paciente,<sup>(14, 34, 35)</sup> mas são necessários períodos mais longos para poder ser considerada uma alternativa aos 2 implantes mandibulares.

No que respeita ao sistema retentivo, a maioria dos estudos comparativos têm sido realizados na mandíbula, com diferentes implantes e sistemas de retenção,<sup>(16, 24, 31, 36-45)</sup> mas os resultados são pouco claros.

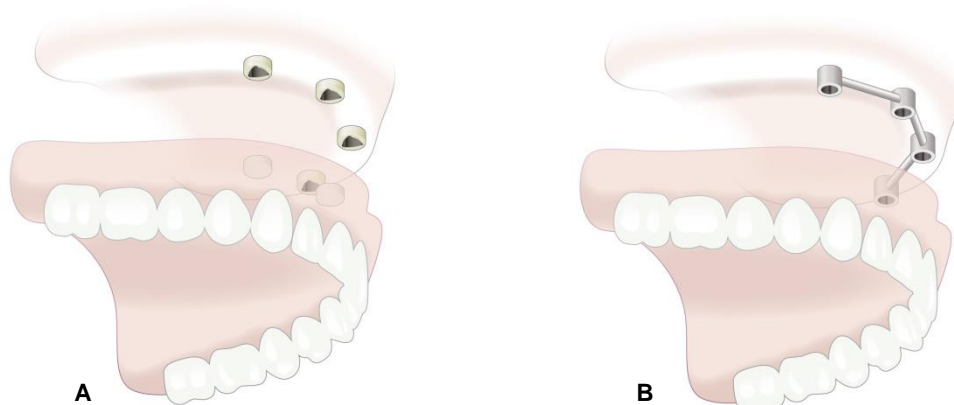


Figura I.2 – Sobredentaduras implanto-suportadas maxilares.  
A – sistema *Locator*®, 4 implantes; B – sistema barra, 4 implantes.

*Ilustração: Diogo Barros*

### 1.1.2. Sobredentaduras maxilares

Também no maxilar superior, uma prótese removível implanto-suportada pode proporcionar conforto e estabilidade, e restaurar a confiança do paciente, especialmente em casos com uma ou mais das seguintes condições: crista óssea atrofiada; falta de apoio posterior, dentição anterior mandibular intacta; e cobertura do palato não tolerada.<sup>(10)</sup>

O planeamento de uma sobredentadura maxilar é muito influenciado pela anatomia da maxila. Na região posterior, o seio maxilar limita a altura de osso disponível, logo a colocação de implantes muitas vezes está limitada à região anterior, e a distribuição antero-posterior das cargas nem sempre é alcançada.<sup>(10)</sup> Por outro lado, o osso é menos denso na região anterior da maxila do que o correspondente na mandíbula, mais especificamente, poroso e delgado na porção vestibular, osso cortical poroso e muito delgado no pavimento da região nasal, e osso cortical mais denso na porção palatina.<sup>(46)</sup> Na pré-maxila, o rebordo residual reabsorve em direção palatina e superior, e por conseguinte, a perda de uma quantidade significativa de estrutura nesta região resulta na falta de suporte para o lábio superior.<sup>(46)</sup> Mesmo que o paciente tenha uma linha de sorriso suficientemente baixa para ocultar o aspeto de longas coroas anteriores, uma

falta de suporte abaixo do bordo do nariz pode ser esteticamente desagradável com próteses fixas. Nestes casos, uma sobredentadura maxilar é preferível a uma prótese fixa implanto-suportada porque o flanco vestibular pode fornecer o suporte labial necessário.<sup>(10)</sup> Por imposição estética, as sobredentaduras implanto-suportadas maxilares estão indicadas para reabilitação da arcada maxilar totalmente desdentada, pela facilidade na substituição dos tecidos duro e mole.<sup>(46)</sup> No planeamento desta reabilitação, a biomecânica específica da arcada superior e os princípios protéticos devem ser ponderados para que esta opção possa ser tão previsível quanto a sobredentadura inferior.<sup>(46)</sup>

De acordo com Carl Misch,<sup>(46)</sup> o número de implantes a suportar esta restauração deve variar entre 4 a 6, sendo que 2 a 3 devem posicionar-se na pré-maxila, idealmente na posição dos caninos e incisivos centrais. Os outros, secundários, devem ser colocados na região dos pré-molares, sendo que quanto maior o número de implantes, mais fácil e favorável será a distribuição da carga antero-posterior, e menor será o apoio em tecido mucoso posterior. Ainda segundo o mesmo autor, há menos opções de tratamento com sobredentaduras superiores comparativamente às inferiores, pois implantes independentes não parecem ser uma opção viável, devido à qualidade óssea e à direção da força, severamente comprometidas.<sup>(46)</sup> Os implantes devem ser unidos por uma barra metálica rígida, que acompanha a forma da arcada dentária ligeiramente para palatino da posição dos dentes anteriores superiores.<sup>(46)</sup> Pelos mesmos motivos, as barras com *cantilever* normalmente também não são recomendadas.<sup>(46)</sup> É de salientar que nestes casos o espaço interoclusal mínimo necessário é de 15mm na região anterior (o incisivo central é mais alto que o oponente) e 12mm na região posterior, aspetos importantes no posicionamento dentário desejável, que também deve ser considerado no plano de tratamento.<sup>(46)</sup>

Diversos desenhos e sistemas implantares para sobredentaduras maxilares têm sido reportados,<sup>(25, 47-51)</sup> mas Sadowsky, *et al.*,<sup>(52)</sup> em 2007, encontraram um número limitado de artigos acerca do desenho das sobredentaduras maxilares sobre implantes, logo as conclusões deste trabalho de revisão foram limitadas.

Na revisão bibliográfica de 2012, Mario Rocuzzo, *et al.*<sup>(14)</sup> concluíram que não existem estudos clínicos randomizados que demonstrem que um número específico de implantes maxilares oferece melhores resultados biológicos,

técnicos ou relacionados com o paciente, que um outro, assim como nenhum estudo revelou diferenças clinicamente relevantes com implantes ferulizados ou não ferulizados.

## 2. Sobrevivência e sucesso dos implantes dentários

Nos muitos estudos publicados, o sucesso ou falha dos implantes dentários são reportados de diversas formas e, devido às incongruências, é pouco lícito fazer comparações entre estudos. O critério de sucesso mais comumente reportado em estudos clínicos é a taxa de sobrevivência (*survival rate*). No entanto, este termo apenas informa se o implante está fisicamente na cavidade oral ou se foi removido, não especificando a condição clínica existente.<sup>(53)</sup> Muitas vezes, o sucesso dos implantes é também apontado como uma percentagem, ou seja, um valor referente à condição – implante funcional e presente na cavidade oral após determinado tempo. Assim, estudos longitudinais reportaram níveis de sucesso dos implantes dentários de 90 a 95%, por um período de 5-10 anos em função.<sup>(3, 54, 55)</sup> Apesar destes valores serem considerados elevados, facto é que as complicações ocorrem e estão descritas. Dados publicados apontam para que falhas de implantes ocorram em 1-7% dos implantes, numa fase inicial ou precoce e em 2-13% dos implantes em fases mais tardias, com seguimento de 5 a 14 anos.<sup>(56)</sup> Hoje considera-se que a sobrevivência de um implante dentário não implica sucesso, não devendo, por isso, os conceitos ser confundidos ou tidos como uma só entidade.<sup>(9)</sup>

De facto, o sucesso de um implante deve ser definido, não só pela presença na cavidade oral, mas também por critérios que avaliem a condição e a função do implante no exame clínico. Nesse sentido, os critérios de sucesso têm sido redefinidos ao longo dos anos, mas nem todos os investigadores os consideram da mesma forma. Classicamente, Albrektsson, *et al.*<sup>(57)</sup> definiram um implante com sucesso aquele que se apresentasse sem dor, sem mobilidade, sem áreas de radiolucidez peri-implantar, e sem mais de 0,2mm de perda óssea anual, após o primeiro ano em função.

Em 2004, Lang, *et al.*<sup>(53)</sup> acrescentaram mais informação à definição de sucesso implantar, incluindo outros termos relativos ao elemento, ao implante ou à reabilitação. Assim, foram sugeridos também os seguintes termos: “perda / *loss*”, quando o elemento implante não se encontra presente no exame de rotina; “complicações / *complications*”, sempre que o elemento implante apresenta qualquer tipo de complicação que implique uma intervenção; e “falha / *failure*” se o implante ou a restauração não estão presentes ou apresentam complicação.<sup>(53)</sup> Segundo o mesmo autor, o termo *failure* deve ser evitado e substituído pelos anteriores.<sup>(53)</sup> Definiu assim o sucesso implantar apenas como a presença do implante em exame de rotina e a ausência de complicações associadas, não considerando a perda óssea durante o primeiro ano. Estes critérios foram os mais reportados e utilizados, até ao ano de 2008. Nessa altura, Roos-Jansaker, *et al.* acrescentaram à definição de sucesso implantar a presença de uma perda óssea não superior a 1mm, durante o primeiro ano em função.<sup>(58)</sup> Então, o sucesso dos implantes define-se como qualquer restauração implanto-retida em que o plano de tratamento original foi realizado como pretendido sem complicações; no qual todos os implantes permanecem estáveis, sem problemas; os tecidos peri-implantares mantêm-se saudáveis; e, o paciente e o clínico continuam satisfeitos com os resultados.<sup>(59)</sup>

Em 2008, Carl E. Misch,<sup>(9)</sup> revolucionou completamente a definição de sucesso implantar e os critérios associados, contemplando mais aspetos relacionados com a biologia implantar e com a reabilitação protética. Um conjunto de *experts* internacionais na área da reabilitação oral estabeleceu a Escala de Saúde para Implantes Dentários<sup>(9)</sup> (*The ICOI Pisa Implant Quality of Health Scale*), a qual que se baseia na avaliação clínica de um implante com recurso a critérios definidos (dor, mobilidade, perda óssea marginal, profundidade de sondagem e doença peri-implantar), colocando-o na categoria de saúde ou doença, e tratando-o de acordo com a sua condição clínica. De acordo com a referida escala,<sup>(9)</sup> apresentada e publicada em consenso, três categorias primárias foram estabelecidas para o estado do implante dentário: sucesso (*success*), sobrevivência (*survival*) e falha (*failure*). Estas categorias de saúde implantar possibilitam inclusivamente a previsão de um prognóstico para as condições existentes. Assim, o implante é categorizado num dos seguintes grupos:

- Grupo I (sucesso) – O implante apresenta-se em condições de saúde ótimas; sem dor à palpação, percussão ou função; sem mobilidade clínica; com perda óssea radiográfica menor que 2mm comparativamente com a data de colocação; e sem história de exsudado. O prognóstico é muito bom ou excelente.
- Grupo II (sobrevivência satisfatória) – Implante com menos condições do que as ideais mas que não requer manuseamento clínico. O implante está estável mas evidencia história ou potencial para problemas clínicos; sem dor nem sensibilidade à palpação, percussão ou função; sem mobilidade observável; com perda óssea radiográfica entre 2 e 4mm, desde a colocação do implante; e sem história de exsudados. O prognóstico é bom para muito bom, dependendo da estabilidade das condições da crista óssea.
- Grupo III (sobrevivência comprometida) – Implante com menos condições do que as ideais e que requer tratamento clínico, para redução do risco de falha. Peri-implantite leve a moderada e estado de saúde comprometido, sem dor em função, nenhuma mobilidade vertical ou horizontal inicial evidente; com mais de 4mm de perda óssea radiográfica ocorrida desde a colocação do implante, mas é inferior a 50% em redor do implante. As profundidades de sondagem aumentam desde o *baseline* até metade do comprimento, sempre acompanhadas de hemorragia à sondagem. Os episódios de exsudado (se presentes) devem ser tratados em 2 semanas. O prognóstico é bom ou reservado, dependendo da capacidade de reduzir e controlar o *stress*, e melhorar a saúde dos tecidos moles e duros (correções cirúrgicas, por exemplo).
- Grupo IV (Falha clínica ou absoluta) – O implante deve ser removido sob qualquer uma das seguintes condições: 1 – dor à palpação, percussão ou função, 2 – mobilidade horizontal e/ou vertical, 3 – perda óssea progressiva e descontrolada, 4 – exsudado incontrolável, 5 – perda óssea peri-implantar superior a 50%. Também se incluem os implantes que esfoliaram, que tenham sido removidos cirurgicamente, e os *sleepers* (implantes cirurgicamente colocados, osteointegrados mas incapazes de serem

restaurados). Independentemente do facto do implante ainda estar na cavidade oral ou já ter sido removido, o implante deve ser considerado *failure* em todos os dados estatísticos.

## **2.1. Complicações em reabilitações orais implanto-suportadas**

Tal como referido, uma complicação é considerada sempre que surge a necessidade de alguma intervenção no implante ou na reabilitação protética, cujo grau ou extensão não está definido. Apesar das elevadas taxas de sobrevivência dos implantes dentários, as complicações ocorrem numa determinada percentagem de casos, sendo que algumas são relativamente *minor* e fáceis de resolver, mas outras são mais significativas, podendo resultar em perda de implantes, falha da reabilitação protética, e ocasionalmente em perda tecidual severa na área do implante.<sup>(59)</sup> Genericamente, as complicações podem ser divididas em cirúrgicas, biológicas, protéticas e estéticas.

### **2.1.1. Complicações cirúrgicas**

As complicações cirúrgicas são consideradas problemas ou efeitos adversos que resultam da cirurgia de colocação dos implantes, incluindo procedimentos simples ou procedimentos de regeneração. Referem-se a hemorragia, hematoma, distúrbios neuro-sensoriais e complicações decorrentes da posição não ideal dos implantes.<sup>(59)</sup> Em 2003, num artigo de revisão acerca das complicações associadas a reabilitações orais com implantes dentários, Goodacre *et al.*<sup>(60)</sup> reportou taxas de incidência média, nos pacientes, de 24% para as situações hemorrágicas (12-30%), 7% para as perturbações neuro-sensoriais após a cirurgia (0,6-39%) e 0,3% para a fratura mandibular (0,2-0,8%). Relativamente à persistência dos distúrbios sensoriais os dados são escassos e a taxa de ocorrência pode variar entre 1 e 19%.<sup>(54)</sup>

Num estudo experimental realizado em cães, Berglundh *et al.* compararam algumas características anatómicas da gengiva e da mucosa peri-implantar.<sup>(61)</sup> Na gengiva, o epitélio oral é bem queratinizado, contínuo com o epitélio juncional em

contacto com o esmalte dentário, e termina na junção amelo-cementária. Tal como na dentição natural, o epitélio oral à volta dos implantes é queratinizado e contínuo com uma fina barreira epitelial (similar ao epitélio juncional do dente) que reveste a superfície interna do sulco gengival e está em contacto com o pilar do implante.<sup>(62)</sup> Os hemidesmossomas constituem a via de inserção do epitélio, tanto na superfície dos dentes como na dos implantes.<sup>(63)</sup> O exame histológico revelou que, nos implantes, a barreira epitelial contém poucas camadas de células e termina cerca de 2mm apicalmente à margem dos tecidos mucosos e 1 a 1,5mm a partir da crista óssea.

### 2.1.2. Complicações biológicas

Às complicações que envolvem os tecidos de suporte peri-implantares designam-se complicações biológicas. Incluem inflamação da mucosa peri-implantar, perda de osso marginal e outras complicações dos tecidos moles (fenestração e deiscência do tecido ósseo ou gengival, hiperplasia, fístula, entre outros).<sup>(59)</sup> A complicação biológica mais grave e referida nos estudos longitudinais prospetivos de pelo menos 5 anos é a perda de implantes.<sup>(54)</sup> Vários fatores podem contribuir para estas falhas, como por exemplo, infeção e/ou contaminação, estado físico do paciente, trauma cirúrgico, carga oclusal excessiva e/ou prematura, carga axial desfavorável, tabagismo e história prévia de radioterapia.<sup>(64)</sup>

Apenas alguns estudos incluídos na revisão de Berglundh, *et al.* reportaram complicações dos tecidos moles. Neste trabalho, a taxa de incidência apurada, expressa por paciente, num período de 5 anos, variou entre 0,1 e 0,3. Concluíram também que os pacientes mais afetados são os portadores de sobredentaduras (0,27), comparativamente com os que possuem reabilitações fixas, em que os valores ainda diminuem com a extensão da prótese fixa (total 0,19; parcial; 0,15).<sup>(54)</sup>

No mesmo trabalho de revisão,<sup>(54)</sup> a frequência de implantes com peri-implantite variou entre 0,31% a 0,71% nos grupos coroas unitárias, próteses fixas totais e sobredentaduras.<sup>(54)</sup> A percentagem de implantes com perda óssea de



2,5mm, entidade descrita de forma distinta nos estudos analisados pelo autor, era maior em sobredentaduras (4,76%) e em próteses totais fixas (3,78%), do que em próteses parciais fixas (1,01%) e coroas unitárias (1,28%).<sup>(54)</sup>

A perda biológica dos implantes pode ser devida a falta de osteointegração na fase inicial antes da colocação da restauração (perda precoce) ou a perda de osteointegração como resultado da perda óssea após colocação da restauração em função (perda tardia).<sup>(53)</sup> No entanto, poucos estudos distinguem perda precoce e tardia em dados baseados em pacientes, e apenas alguns estudaram perdas cumulativas em cada paciente.<sup>(65)</sup>

Os dados disponíveis tinham por base os implantes dentários, e segundo o mesmo autor,<sup>(54)</sup> a taxa de implantes perdidos antes da colocação de qualquer restauração protética variava entre 2,16% e 2,53% (0,76% para coroas unitárias fixas). Os valores aumentam para 3,25% e 7,47% em casos de carga imediata e procedimentos de regeneração, respetivamente, embora o número de estudos incluídos nesta revisão fosse reduzido. Por sua vez, a taxa de perdas tardias (durante a função) ia de 5,56% a 5,86% nas sobredentaduras; 2,72% a 3,42% nas próteses totais fixas; 2,49% a 3,07% nas próteses fixas parciais; 2,06% a 2,50% nas próteses fixas unitárias.<sup>(54)</sup>

Por sua vez, segundo Goodacre *et al.*,<sup>(60)</sup> as taxas médias de perda de implantes variavam desde 19% com sobredentaduras maxilares até 3% em sobredentaduras mandibulares, coroas unitárias ou próteses totais fixas. A perda é também maior quando o comprimento é menor ou igual a 10mm<sup>(66-68)</sup> e é mais provável na presença de osso tipo IV.<sup>(69-71)</sup>

Relativamente às complicações dos tecidos moles, Goodacre, *et al.*<sup>(72)</sup> referiu que a incidência da inflamação e da proliferação gengival era superior nas sobredentaduras, afetando uma média de 19% dos implantes, comparativamente às outras restaurações implantares.

### **2.1.3. Complicações protéticas**

As complicações protéticas, mecânicas ou técnicas ocorrem tipicamente por falha do material protético (supraestrutura) e por perda ou fratura do parafuso (conexão implante-supraestrutura).<sup>(53)</sup> Existem outras complicações protéticas

como a fratura do implante – situação mais complexa pela sua irreparabilidade –, e as relacionadas com a angulação dos implantes colocados, os protocolos de carga e as características da restauração (tipo de pilares, prótese cimentada vs aparafusada).

A fratura do implante é uma complicação rara e foi reportada em menos de 1% dos implantes, pilares de sobredentaduras ou próteses fixas (maior nas parciais), durante um período de 5 anos.<sup>(54)</sup> A avaliação retrospectiva de 4937 implantes realizada por Eckert, *et al.*<sup>(73)</sup> concluiu que as fraturas dos implantes ocorre mais em restaurações de desdentados parciais que em restaurações de arcadas totalmente desdentadas e, nesse estudo, todas as fraturas ocorreram com implantes de titânio comercialmente puro, rosqueados e com diâmetro de 3,75mm.

Numa revisão bibliográfica que pesquisou as complicações clínicas em todos os tipos de próteses implanto-suportadas,<sup>(72)</sup> concluiu-se que as complicações técnicas mais frequentes eram a perda do mecanismo de retenção das sobredentaduras, a fratura de facetas de próteses fixas parciais, a necessidade de reajuste das sobredentaduras, a fratura do clipe ou retentor das sobredentaduras, entre outros.

Pjetursson, *et al.*,<sup>(74)</sup> num estudo em pacientes parcialmente desdentados, confirmaram que a complicação técnica mais comum de próteses fixas parciais implanto-suportadas era a fratura de facetas, seguida da perda da restauração de acesso ao parafuso, e perda ou fratura do parafuso oclusal ou do pilar. A fratura do implante foi rara e ocorreu em 0,4% dos casos após 5 anos e em 1,8% após 10 anos em função. Os autores concluíram assim que a maioria das complicações clínicas surge após 5 anos em função, e que passado este período, uma vez em cada 3 meses a restauração irá exigir alguma reparação (*minor* – aperto de parafuso; ou *major* – substituição protética).<sup>(74)</sup>

As complicações relacionadas com os componentes do implante e com as conexões às supraestruturas apresentaram incidências ponderadas, aos 5 anos, consideravelmente maiores nos implantes usados em sobredentaduras (1,56) do que nas reabilitações fixas (menor que 0,30).<sup>(54)</sup> Também a incidência de complicações nas supraestruturas era cerca de 4 a 10 vezes superior nos implantes usados em sobredentaduras (1,90), relativamente às próteses fixas

totais, parciais e unitárias (0,54, 0,24 e 0,17, respetivamente).<sup>(54)</sup>

#### **2.1.4. Complicações estéticas**

Por último, as complicações estéticas e fonéticas ocorrem principalmente quando as expectativas do doente não são alcançadas e surgem associadas a casos menos favoráveis, por exemplo, linha de sorriso alta, tecidos gengivais finos, osso inadequado.<sup>(59)</sup>

### **2.2. Complicações em Sobredentaduras Implanto-Suportadas**

Muitos trabalhos publicados nas décadas de 80 e 90 indicam que as sobredentaduras implanto-suportadas mandibulares representam uma opção benéfica válida para portadores de prótese.<sup>(75-81)</sup>

Relativamente às sobredentaduras mandibulares, as taxas de sobrevida dos implantes e das próteses, em estudos com períodos de *follow-up* entre 3 e 10 anos, variaram entre 94<sup>(76, 77)</sup> e 100%<sup>(31, 47, 78, 82)</sup> e entre 95 e 97%,<sup>(79, 80)</sup> respetivamente.

A maioria dos relatos de sobredentaduras maxilares indica maiores fracassos de implantes e complicações protéticas, com taxas de sobrevida de 85% a 90%.<sup>(51, 83, 84)</sup> Acredita-se que estas diferenças estarão relacionadas principalmente com a quantidade e densidade ósseas inadequadas do maxilar superior.

Em 1996, Jemt, *et al.*<sup>(76)</sup> publicaram os resultados de um estudo prospetivo multicêntrico a 5 anos, envolvendo 500 implantes dentários, e 130 sobredentaduras (30 maxilares e 100 mandibulares). Reportaram taxas de sobrevivência de 94,5% e de 72,4% para implantes inferiores e superiores, respetivamente; e de 100% e de 77,9% para próteses mandibulares e maxilares, respetivamente.<sup>(76)</sup>

Estes dados indicam a presença do implante ou da reabilitação mas nem sempre é descrita a condição dos tecidos. Todos parecem concordar que é uma opção bem-sucedida e que os componentes retentivos podem ser o elo frágil do

sistema. Nesta altura, a taxa de sobrevivência dos implantes e da prótese eram os parâmetros usados na avaliação clínica.

Em 2010, Slot, *et al.*<sup>(85)</sup> realizaram um artigo de revisão acerca de sobredentaduras maxilares, e a metanálise mostrou taxas de sobrevivência de implantes por ano de 98,2% no caso de 6 implantes unidos por uma barra, 96,3% no caso de barras com 4 implantes e 95,2% no casos de 4 implantes independentes com pilares de bola.

No entanto, a maioria das investigações não encontrou diferenças na sobrevivência de implantes quando comparados diversos sistemas de implantes independentes e ferulizados<sup>(47, 51, 75, 86)</sup> nem quando comparado o número de implantes de suporte da reabilitação (2 a 4 implantes).<sup>(31, 35, 45, 86-91)</sup>

No caso particular das sobredentaduras, Berglundh, *et al.* concluíram que, a taxa de incidência da perda precoce de implantes é o triplo (2,5%) da observada com coroas unitárias e a perda tardia, após um período de 5 anos, é o dobro (6%) da observada com próteses fixas implanto-suportadas, e as frequências são mais elevadas no osso maxilar.<sup>(54)</sup> Este trabalho apontou ainda que a sobredentadura é o tipo de reabilitação implanto-suportada com maior incidência de complicações dos tecidos moles, e de complicações técnicas relacionadas com os componentes do implante e com a supraestrutura.<sup>(54)</sup>

De facto, dados indicam que a sobredentadura sobre implantes apresenta um número elevado de complicações pós-operatórias, relacionadas com a manutenção protética. Destas, destacam-se a perda de retenção ou fratura do retentor ou *attachment*, a fratura de componentes protéticos, o rebasamento ou reajuste da sobredentadura, os ajustes oclusais, e as complicações de tecidos gengivais e ósseos, que sofrem remodelações ao longo do tempo. Comparativamente com as próteses removíveis convencionais, os pacientes com sobredentaduras tendem a exercer forças mastigatórias excessivas, fator que combinado com a reduzida espessura da base acrílica (necessidade de adaptação do elemento de retenção) torna as sobredentaduras bastante suscetíveis à fratura. Segundo Carlson & Carlsson<sup>(92)</sup> e Goodacre,<sup>(60)</sup> esta complicação poderá ter uma frequência de 7% de todas as complicações mecânicas relacionadas com restaurações implanto-suportadas.

Goodacre, *et al.*<sup>(60)</sup> sugeriram que a complicação mais comum era a

necessidade de adaptações devido à perda de retenção e/ou à fratura do sistema retentivo. Sistemas como *o-Ring*, barra de *Hader* e clipe, IMZ, Ceka, ERA, ZAAG, *Locator*<sup>®</sup>, etc utilizam sistemas de plástico/*teflon* que tendem ao desgaste e distorção; os sistemas de bola utilizam cápsulas metálicas que também tendem a distorção e perda de retenção com o tempo.<sup>(29, 93, 94)</sup>

Diversos estudos compararam a manutenção de sistemas barra-clipe e sistemas individuais de retenção de diferentes tipos. Alguns concluíram que os últimos requerem ajustes mais frequentes,<sup>(16, 24, 87, 94, 95)</sup> devido à perda de retenção da matriz (elemento macho do sistema). Contudo, a simplicidade e facilidade de reparação dos componentes, e o potencial aumento da vigilância periódica do paciente, têm contribuído para a popularidade dos sistemas que utilizam os pilares independentes.<sup>(60)</sup> Outras investigações não revelaram diferenças entre os sistemas, no que respeita às complicações protéticas.<sup>(36, 39, 96-99)</sup>

Relativamente à condição dos tecidos peri-implantares em sobredentaduras, não foram descritas diferenças entre os sistemas ferulizados ou independentes.<sup>(31, 51, 75, 82, 86, 91, 100-102)</sup> Contudo, a hiperptrofia e as reações inflamatórias localizadas da mucosa, complicação muitas vezes reportada em portadores de sobredentaduras, é por vezes reportada como mais frequente com o sistema barra.<sup>(16, 31, 47, 51, 103)</sup>

### **3. Biologia dos tecidos peri-implantares**

Os tecidos periodontais são os que rodeiam o dente natural e os tecidos peri-implantares são aqueles que suportam o implante osteointegrado. Paralelamente, o tecido mole em torno de um dente é denominado gengiva, e o tecido mucoso que circunda os implantes dentários é designado mucosa peri-implantar.<sup>(104)</sup> Em ambos os casos, os tecidos nas interfaces gengiva-dente e mucosa-implante são importantes para a manutenção da estética e como barreira contra a invasão microbiana, e também para a manutenção a longo prazo do nível ósseo marginal à volta dos dentes e dos implantes.<sup>(1)</sup>

A estrutura e aparência dos tecidos moles peri-implantares são semelhantes aos tecidos moles periodontais, tal como é possível observar na Figura I.3. Tanto o dente como o implante emergem do tecido mole da crista alveolar, composto por tecido conjuntivo coberto por epitélio. Existe um sulco gengival ou peri-implantar, um longo epitélio juncional de adesão e uma zona de tecido conjuntivo acima do osso de suporte.<sup>(1)</sup>

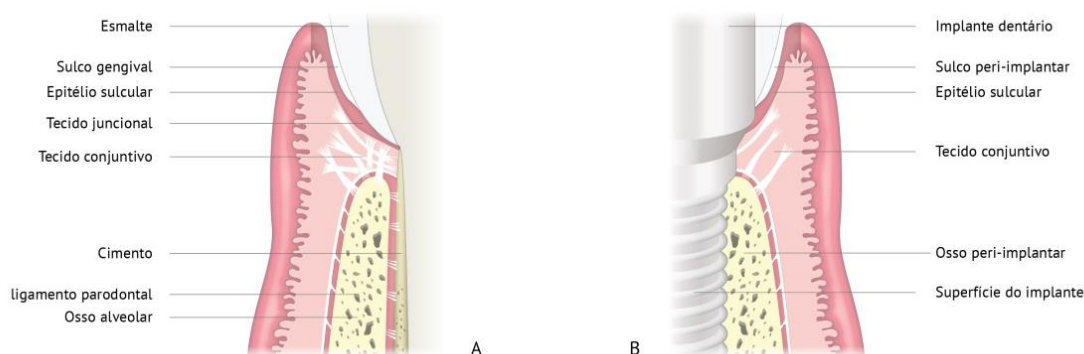


Figura I.3 – Tecidos periodontais e peri-implantares.

*Ilustração: Diogo Barros (Adaptado de Carranza's Clinical periodontology)*

No dente natural, o epitélio juncional possui cerca de 2mm de comprimento, o tecido conjuntivo supra-alveolar tem cerca de 1mm de altura e o ligamento periodontal cerca de 0,2-0,3mm de largura.<sup>(61)</sup>

Entre o epitélio de adesão e a margem de osso existe uma zona de tecido conjuntivo denso, que tem as importantes funções de manutenção da estabilidade da interface mucosa-implante e de barreira contra o ambiente oral externo.<sup>(1)</sup> A morfologia do tecido conjuntivo peri-implantar assemelha-se à da dentição natural, exceto na falta de ligamento periodontal, cimento e fibras de inserção. Clinicamente, a espessura dos tecidos moles peri-implantares varia entre 2 a vários milímetros. Assim, a “largura biológica” peri-implantar é, em condições normais, 4 a 4,5mm e consiste no epitélio de adesão (cerca de 2 mm de extensão) e no tecido conjuntivo supracristal (cerca de 1-1,5 mm de extensão).<sup>(1)</sup>

Apesar das aparentes semelhanças, a ausência de ligamento periodontal à volta do implante constitui uma diferença importante, dado que, ao nível ósseo, implica a existência de uma conexão rígida entre osso de suporte e o implante, o

que reduz a sensibilidade tátil e a função reflexa (propriocepção).<sup>(1)</sup> Contrariamente aos dentes naturais, os implantes não se movem, não podem intrinsecamente migrar para compensar a presença de contactos oclusais prematuros (como acontece nos dentes) e, por isso, qualquer desarmonia oclusal terá repercussões tanto na conexão implante-restauração como na interface osso-implante.<sup>(1)</sup> Assim, a sobrecarga devida ao desenho de supraestruturas impróprias, hábitos parafuncionais, ou carga oclusal excessiva podem causar microtensões e microfraturas ósseas, e levar à perda óssea e à formação de tecido inflamatório fibroso na interface implantar.<sup>(1)</sup>

As fibras principais de tecido conjuntivo periodontal estendem-se em forma de leque a partir do cemento radicular em direção aos tecidos mucosos e duros do periodonto marginal – fibras colagêneas dento-gengivais e dento-alveolares projetadas em direção lateral, coronal e apical.<sup>(61)</sup> Na área dos implantes, as fibras principais inserem-se no periosteio da crista óssea e projetam-se em direção paralela ou horizontal à superfície do implante, ou seja, não se inserem no corpo do metal tal como se inserem no cemento radicular do dente natural.<sup>(1)</sup> Mesmo que os feixes de fibras sejam perpendiculares, tal como na gengiva, nunca são incorporadas na superfície implantar. Os feixes de fibras também podem apresentar uma orientação de corte circular, o que parece contribuir para o selamento biológico.<sup>(1)</sup>

A interface de tecido conjuntivo examina-se com a medição dos níveis de adesão. Em pacientes com tecidos peri-implantares saudáveis, a sondagem dos níveis de adesão é encontrada coronalmente à crista alveolar, indicando a presença de tecido conjuntivo em contacto direto com a superfície do implante.<sup>(61)</sup> Em tecidos saudáveis, a medida de profundidade de sondagem (PS) realizada com sonda periodontal pode ser cerca de 1,5mm acima do nível ósseo. Por oposição, em locais inflamados, a sonda pode penetrar até ao osso com profundidades de sondagem que refletem a espessura total de tecido mole acima do osso. Em casos de doença inflamatória peri-implantar, são muitas vezes reportados valores de profundidade de sondagem elevados e níveis de adesão reduzidos.<sup>(1)</sup>

O suprimento sanguíneo dos tecidos peri-implantares é também diferente do dente natural, sobretudo pela falta do ligamento periodontal. Origina-se

unicamente nos grandes vasos sanguíneos supraparietais do exterior da crista alveolar, concentra-se principalmente em redor da barreira epitelial e o tecido conjuntivo possui apenas os ramos terminais.<sup>(105)</sup> Na ausência do plexo vascular do ligamento periodontal, o tecido conjuntivo em contacto direto com o implante caracteriza-se pela ausência de vasos sanguíneos e pela abundância de fibroblastos entre as fibras de colagénio.<sup>(1)</sup>

Em conclusão, a gengiva em dentes naturais e a mucosa peri-implantar em implantes dentários têm várias características em comum. No entanto, existem diferenças importantes no que respeita à composição do tecido conjuntivo, ao alinhamento dos feixes de fibras colagénicas e à distribuição de estruturas vasculares no compartimento apical da barreira epitelial.<sup>(62)</sup>

## 4. Doenças peri-implantares

A formação de biofilme novo na superfície de um implante provoca uma resposta do hospedeiro que envolve o estabelecimento de uma lesão inflamatória na mucosa peri-implantar. Inicialmente localiza-se no tecido conjuntivo lateral à junção epitelial mas, na presença contínua de biofilme subgengival, a lesão na mucosa pode disseminar-se apicalmente, envolvendo o tecido duro, comprometendo a osteointegração, causando variados níveis de perda óssea marginal e, eventualmente, a perda do implante.<sup>(106)</sup>

No *1<sup>st</sup> European Workshop on Periodontology* (1994), Albrektsson & Isidor<sup>(107)</sup> definiram doença peri-implantar como um processo inflamatório nos tecidos em redor do implante. Consideraram ainda a mucosite peri-implantar como um processo inflamatório reversível dos tecidos moles ao redor do implante em função, e a peri-implantite como um processo inflamatório caracterizado pela perda óssea peri-implantar.

Em 2008, no *6<sup>th</sup> European Workshop on Periodontology* confirmou-se que as doenças peri-implantares são infecciosas por natureza. A mucosite peri-implantar corresponde a uma lesão inflamatória que reside na mucosa, enquanto a peri-implantite também afeta o osso de suporte.<sup>(108)</sup> Nesta altura, as definições foram



consideradas adequadas, mas os critérios de diagnóstico eram menos claros.

No 7<sup>th</sup> *European Workshop on Periodontology*<sup>(109)</sup> ficou acordado que os dados clínicos e radiográficos devem ser rotineiramente recolhidos após a colocação da prótese de forma a estabelecer uma *baseline* para o diagnóstico de peri-implantite durante a fase de manutenção dos pacientes. Relativamente aos protocolos de carga imediata a *baseline* é prematura.<sup>(110)</sup>

Então, a doença peri-implantar que se segue ao sucesso da osteointegração de um implante dentário é o resultado de um desequilíbrio entre a carga bacteriana e a resposta do hospedeiro.<sup>(111)</sup>

Atualmente procura-se compreender a etiologia microbiana e a patogénese das doenças peri-implantares, e também como a estrutura da superfície do implante pode afetar a patogénese.<sup>(112)</sup>

#### **4.1. Parâmetros de diagnóstico**

Nos tecidos de suporte do dente, considera-se doença se houver inflamação concomitante com desenvolvimento de bolsa (maior profundidade de sondagem). Se não houver inflamação e bolsas profundas, a perda de adesão indica história de periodontite ou recessão.<sup>(111)</sup> Porque a patogénese da peri-implantite se aproxima da periodontite, devem usar-se os mesmos critérios de diagnóstico para a deteção da peri-implantite e para a monitorização da progressão das lesões.

Por isso, o exame clínico peri-implantar deverá incluir avaliação clínica com sondagem peri-implantar e avaliação radiográfica. Aquando da avaliação clínica é importante registar a presença ou ausência de sinais inflamatórios como edema, eritema, hiperplasia, dor e mobilidade.<sup>(53, 111)</sup>

A sondagem peri-implantar é considerada essencial para o diagnóstico da condição dos tecidos peri-implantares, fornecendo dados de profundidade de sondagem (PS), hemorragia à sondagem (HS) e supuração. Este procedimento deverá ser efetuado com recurso a sonda periodontal aplicando uma força de 0,25N,<sup>(113)</sup> e as medidas devem ser registadas desde a colocação da prótese (*baseline*) para comparações futuras.

O aumento da profundidade de sondagem ao longo do tempo poderá estar

associado à perda de adesão ou perda óssea.<sup>(114, 115)</sup> Em geral observa-se um aumento da profundidade de sondagem em torno de implantes, comparativamente com os dentes naturais, primariamente devido às diferenças na conexão biológica.<sup>(116)</sup> A sondagem ao longo do tempo e com pontos de referência fixos permite avaliar a perda óssea peri-implantar e a hipertrofia do tecido mole.<sup>(116)</sup> À medida que a PS aumenta, a tensão de oxigénio diminui e as bactérias anaeróbias tendem a proliferar (incidência aumentadas em bolsas de 5-6mm).<sup>(116)</sup> Assim, o sulco peri-implantar deverá ser mantido com menos de 5mm, de forma a permitir uma higienização efetiva pelo paciente.<sup>(116)</sup>

A hemorragia após sondagem é considerada um parâmetro valioso no diagnóstico de doença peri-implantar<sup>(117)</sup> e correlaciona-se com a inflamação e o índice de placa microbiana.<sup>(116)</sup> Por sua vez, a presença de supuração é indicativa de peri-implantite com perda óssea progressiva.<sup>(58, 118)</sup>

O fluido crevicular peri-implantar e a saliva têm sido investigados na tentativa de encontrar marcadores bioquímicos da inflamação que possam ser correlacionados com os parâmetros clínicos de saúde e doença peri-implantares. Os testes microbiológicos têm sido usados para identificar os agentes microbianos presentes no fluido crevicular peri-implantar<sup>(117)</sup> e, juntamente com dados de hemorragia à sondagem, parecem poder melhorar o valor prognóstico da progressão da doença (comparados à hemorragia isoladamente).<sup>(111)</sup>

A avaliação radiográfica dos implantes inclui radiografias panorâmicas e intraorais (técnicas de cone longo paralelo) com o objetivo de monitorizar os níveis ósseos marginais e diagnosticar perda óssea interproximal.<sup>(119)</sup> A distância entre um ponto fixo do implante e o nível ósseo interproximal devem ser registados na *baseline* e monitorizados longitudinalmente com radiografias estandardizadas.<sup>(110)</sup> A tomografia panorâmica permite a visualização completa do implante mas apresenta limitações como a distorção e a resolução.<sup>(120, 121)</sup> Outras das limitações são a incapacidade de monitorizar o nível ósseo vestibular, lingual ou palatino, a reduzida sensibilidade para detetar alterações ósseas pequenas, e a subestimação da perda óssea.<sup>(121, 122)</sup> A radiografia de subtração (análise de imagem computadorizada), por melhorar a exatidão diagnóstica das radiografias, permite detetar pequenas alterações de densidade óssea.<sup>(123)</sup> Atualmente usam-se técnicas como a tomografia computadorizada *multi-slice* (CT) e a imagem

volumétrica de *cone-beam* (imagem tridimensional das estruturas ósseas com escala correta e sem distorção), sendo esta última a que apresenta melhor qualidade de imagem comparativamente à tomografia computadorizada convencional, à radiografia panorâmica e à radiografia intraoral.<sup>(124)</sup>

A dor é definida como uma sensação desagradável, que varia entre um desconforto leve e uma agonia forte. Percussão e forças até 500g (1,2psi) são usadas clinicamente para avaliação da dor e do desconforto.<sup>(116)</sup> A causa mais comum do desconforto é devida à mobilidade do pilar e conseqüentemente à afeção dos tecidos moles circundantes. No entanto, se o pilar estiver fixo, é importante avaliar a possibilidade de fratura do corpo do implante (complicação rara). Em geral, a presença persistente da dor em áreas com implantes corretamente colocados indica a necessidade de remoção do implante, mesmo na ausência de mobilidade.<sup>(116)</sup>

A mobilidade do implante tem sido diretamente relacionada com a perda de osteointegração.<sup>(116)</sup> Graus de mobilidade elevados indicam a perda total de osteointegração e a extração do implante deve ser considerada. Contudo, não é um parâmetro útil para a detecção precoce de doença pois, quando detetada já a perda óssea é considerada avançada.

Por fim, a questão da mucosa queratinizada ao redor de um implante é ainda mais controversa que em dentes naturais, uma vez que a sua presença não é essencial para o sucesso implantar, mas pode ser determinante na saúde a longo prazo.<sup>(53, 57, 116, 125)</sup>

## **4.2. Mucosite peri-implantar**

As características clínicas da mucosite peri-implantar são, em muitos aspetos, similares às da gengivite e incluem sinais inflamatórios clássicos, tais como edema e eritema. O exame clínico deve incluir a avaliação da hemorragia à sondagem suave (HS, <0,25N), uma vez que quando esta é positiva, deverá ser um parâmetro chave para o diagnóstico de mucosite peri-implantar.<sup>(109, 117)</sup>

A prevalência da mucosite peri-implantar é difícil de estimar porque estas informações raramente são reportadas,<sup>(54)</sup> e muitas vezes os resultados referem-

se à totalidade dos implantes analisados. Alguns estudos revelam hemorragia positiva em 73, 80 e 90% dos implantes.<sup>(58, 118, 126)</sup>

Tanto a gengivite como a mucosite peri-implantar representam a resposta do hospedeiro ao desafio bacteriano, promovido pela formação do biofilme. Porque a mucosite é o precursor óbvio da peri-implantite, tal como a gengivite é da periodontite, o tratamento da primeira foi considerado um pré-requisito para a prevenção da segunda.<sup>(109)</sup> Assim, considera-se que para estabelecer uma *baseline*, na data de colocação da prótese em função, deve ser realizada sondagem peri-implantar e uma radiografia para determinar o nível de osso alveolar.<sup>(112)</sup>

Se a ausência de alterações na profundidade de sondagem representa estabilidade implantar, as alterações dos parâmetros clínicos são considerados indicadores de doença (hemorragia à sondagem, aumento da profundidade de sondagem). Assim, hemorragia positiva e profundidade de sondagem superior a 5mm indicam maior risco de progressão de doença,<sup>(112)</sup> sendo aconselhável a realização de uma radiografia para confirmar a possível perda óssea. Segundo Fransson, *et al.*,<sup>(118)</sup> os locais de mucosite caracterizam-se por sangramento positivo e profundidade de bolsa menor que 6mm, e uma bolsa peri-implantar de 6mm é indicativa de peri-implantite.

### 4.3. Peri-implantite

A peri-implantite representa uma condição clínica que inclui a presença de uma lesão inflamatória na mucosa e a perda óssea peri-implantar. O aspeto clínico é variável podendo não estar sempre associada a sinais evidentes de patologia. A avaliação diagnóstica desta condição patológica requer evidência radiográfica de perda óssea (muitas vezes em forma de cratera), com ou sem aumento das profundidades de sondagem, deteção de edema, eritema, hemorragia à sondagem e até supuração.<sup>(112)</sup> A mobilidade implantar pode ocorrer no estágio final da progressão da doença e indicar perda de osteointegração. No entanto, o implante pode permanecer estável por um longo período.<sup>(106)</sup>

A perda precoce do osso da crista geralmente não é causada por bactérias

mas resulta da aplicação de cargas excessivas, sendo a combinação dos dois fatores a situação mais frequente.<sup>(116)</sup> Contudo, quando a perda óssea aumenta, a proliferação de bactérias é favorecida, e estas tornam-se agentes primários da perda óssea contínua.<sup>(116)</sup>

A peri-implantite pode ser iniciada ou mantida por fatores iatrogénicos como excesso de cimento, inadequada adaptação das restaurações, restaurações em sobrecontorno, implantes mal posicionados e outras complicações técnicas. Para além disso, a perda óssea inicial induzida pela penetração óssea do implante poderá persistir.<sup>(112)</sup>

A revisão sistemática de Berglundh, *et al.*<sup>(54)</sup> demonstrou uma grande dificuldade em estabelecer informação da prevalência de peri-implantite, pois poucos artigos fornecem dados suficientes e muitos confundem os termos, como perda do implante. Assim, os termos mucosite peri-implantar e peri-implantite (doenças peri-implantares) devem ser usados para implantes em função, enquanto o implante perdido é o termo que se deve aplicar a implantes perdidos ou removidos. Acrescentando-se ainda o que Lang recomendou no 4<sup>th</sup> *European Workshop on Periodontology*, os dados devem ser reportados com base no indivíduo e não em números e proporções de implantes, frequentemente publicados até então.<sup>(53)</sup>

De facto, resultados de publicações recentes mostram que as doenças peri-implantares são patologias comuns e que a prevalência de indivíduos com peri-implantite varia entre 25 e 45%.<sup>(58, 106, 118, 127-129)</sup>

#### **4.4. Etiopatogénese**

Atualmente existe ampla evidência para suportar a relação causal entre a placa bacteriana e o desenvolvimento de doença peri-implantar (mucosite e peri-implantite).<sup>(130-135)</sup> Contudo, a simples presença de agentes patogénicos não é suficiente para causar doença. As bactérias devem exceder um limiar crítico, superar as bactérias antagonistas e a resposta do hospedeiro, de forma a induzir a destruição dos tecidos peri-implantares.<sup>(136)</sup>

#### 4.4.1. Biofilme

Os implantes dentários apresentam-se como novas superfícies, fisicamente diferentes, para a colonização de microrganismos já residentes na cavidade oral ou que se instalam na cavidade oral durante o desenvolvimento do biofilme. O implante fornece uma superfície para a aderência de proteínas salivares, peptídeos e outras substâncias, que rapidamente originam uma película bastante similar àquela que se forma nos dentes naturais. A ausência de cistatinas e mucinas de baixo peso molecular<sup>(137)</sup> parece não influenciar a composição bacteriana inicial de ambas as superfícies.<sup>(138)</sup> Por sua vez, esta película fornece recetores para as adesinas das espécies bacterianas orais (colonizadores iniciais), que incluem géneros como *Streptococcus*, *Actinomyces* e *Veillonella*.<sup>(139)</sup>

Tanto a gengiva como a mucosa peri-implantar respondem à colonização bacteriana com uma lesão inflamatória com infiltrado de leucócitos no tecido conjuntivo.<sup>(140)</sup> Após 3 semanas de acumulação de placa foram encontradas proporções similares de células cocóides, bastonetes móveis e espiroquetas, tanto nos dentes como nos implantes.<sup>(134)</sup> Verificou-se também que ambas as lesões (presentes nos dentes e nos implantes) eram muito semelhantes relativamente ao tamanho e à localização.<sup>(141)</sup>

Atualmente, os dentes periodontalmente comprometidos são considerados um importante reservatório de bactérias para a colonização dos implantes,<sup>(142)</sup> já que, implantes em indivíduos parcialmente desdentados são colonizados por agentes patogénicos periodontais rapidamente até 14 dias após a exposição ao ambiente oral, e que o estabelecimento de uma complexa microbiota subgengival ocorre até 28 dias (4 semanas) após a exposição.<sup>(143)</sup> De facto, em indivíduos parcialmente desdentados com história de periodontite, os implantes parecem abrigar mais agentes patogénicos do que em indivíduos parcialmente desdentados sem periodontite e em indivíduos totalmente desdentados.<sup>(135, 144)</sup>

Com o aumento do período de formação de placa (de 3 semanas para 3 meses), no modelo experimental suprarreferido,<sup>(133)</sup> as lesões na mucosa implantar foram mais pronunciadas e progrediram mais apicalmente, em comparação com as lesões gengivais que se mantiveram estáveis. Concluiu-se que, na mucosa peri-implantar, os períodos de destruição não são completamente

recuperados pelos períodos de reparação, o que parece explicar a propagação adicional e disseminação da lesão na mucosa peri-implantar, assim como a evolução precoce das lesões de mucosite para peri-implantite quando comparadas com as homólogas nos dentes.<sup>(133)</sup>

Estudos experimentais revelaram também que, se as lesões periodontais associadas à placa são limitadas ao tecido conjuntivo, a lesão peri-implantar estende-se muitas vezes para dentro do osso alveolar inclusive aos espaços medulares.<sup>(145)</sup> A placa formada em bolsas profundas induzidas é similar tanto nos dentes como nos implantes,<sup>(61)</sup> com predomínio de espécies gram-negativas e anaeróbias.<sup>(146)</sup>

Assim, o biofilme associado a tecidos peri-implantares saudáveis é dominado por cocos e bastonetes gram-positivos facultativos.<sup>(147, 148)</sup> Espécies anaeróbias gram-negativas também podem ser encontradas, mas em pequeno número e baixa proporção.<sup>(111)</sup> A composição microbiana do biofilme em implantes saudáveis pode ser mantida, mas com o tempo (de meses a anos) torna-se mais complexa e, a longo prazo, aumenta o risco para peri-implantite.<sup>(111)</sup>

O desenvolvimento da peri-implantite é geralmente acompanhado de um aumento no número de espécies, que também ocorre na periodontite. As áreas de inflamação extensa nas zonas peri-implantares abrigam grande número de bactérias anaeróbias gram-negativas, menores proporções de cocos e maiores de espiroquetas.<sup>(135, 149-151)</sup>

Alguns grupos de bactérias são classicamente considerados agentes patogénicos periodontais:<sup>(152)</sup> *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus micros*, *Selenomonas species*, *Eubacterium species*, *Streptococcus intermedius*, e *Spirochetes*, entre outras espécies.

- *Actinobaccillus actinomycetemcomitans* – É um bacilo gram-negativo, sacarolítico, imóvel, responsável pela produção de diversos metabolitos tóxicos, incluindo leucotoxinas. É uma bactéria com capacidade de invadir as células epiteliais gengivais.<sup>(153)</sup>

- *Porphyromonas gingivalis* – É o segundo agente patogénico mais estudado para a doença periodontal. Trata-se de uma bactéria anaeróbia, imóvel,

assacarolítica, gram-negativa. A sua forma pode ser coco ou bacilo curto. É uma espécie com capacidade para produzir vários tóxicos periodontais, tais como collagenase, várias proteases, endotoxinas, ácidos gordos, amónia e sulfureto de hidrogénio. Este grupo de bactérias também possui capacidade de invasão das células epiteliais gengivais.<sup>(153)</sup>

- *Bacteroides forsythus* – É um bacilo gram-negativo, anaeróbio, com capacidade de invasão epitelial, que está frequentemente associado a doença periodontal ativa.<sup>(153)</sup>

- *Prevotella intermedia* – É um bacilo gram-negativo e anaeróbio.<sup>(153)</sup>

- *Fusobacterium nucleatum* – Pertence ao grupo dos bacilos gram-negativos e anaeróbios e está presente na placa subgengival.<sup>(153)</sup>

- *Campylobacter rectus* – É uma bactéria gram-negativa, anaeróbia, móvel presente sobretudo em locais de destruição periodontal ativa. Possui capacidade de produção de leucotoxina tal como o *A. Actinomicetamcomitans*.<sup>(153)</sup>

- *Eikenella corrodens* – É um bacilo gram-negativo, assacarolítico associado a locais de destruição periodontal.<sup>(153)</sup>

- *Peptostreptococcus micros* – É um coco gram-positivo, anaeróbio, assacarolítico associado a locais de destruição periodontal.<sup>(153)</sup>

- *Selenomonas* – Este grupo pertence aos bacilos gram-negativos, móveis, assacarolíticos, associados à doença periodontal destrutiva ativa.<sup>(153)</sup>

- *Eubacterium* – Grupo de bacilos gram-positivos anaeróbios, frequentemente associados à destruição periodontal.<sup>(153)</sup>

- *Streptococcus intermedius* – É um coco gram-positivo associado à progressão da doença periodontal.<sup>(153)</sup>

- *Spirochetes* – Este grupo pertence às bactérias gram-negativas, anaeróbias, móveis, de forma helicoidal, presente em bolsas periodontais. A avaliação da sua presença na doença periodontal está geralmente associada à perda de adesão epitelial e à profundidade da bolsa.<sup>(153)</sup>

É de salientar que a associação de bactérias no interior de biofilmes mistos não ocorre de forma aleatória. Pelo contrário, existem associações características entre espécies bacterianas tal como demonstrado por Socransky *et al.*, em 1998.<sup>(154)</sup> Estes autores examinaram amostras de placa subgengival de 185 indivíduos, tendo identificado cinco grupos de espécies bacterianas intimamente



relacionadas entre si. Estes incluíam espécies que colonizam a superfície dentária e proliferam nos estágios iniciais, tais como: *Actinomyces*, membros do género *Streptococcus* (complexo amarelo), *Capnocytophaga*, *A. actinomycetemcomitans* serotipo A, *E. corrodens*, *Campylobacter concisus* (complexo verde), *V. parvula* e *Actinomyces odontolyticus* (complexo roxo). O crescimento destes agentes patogénicos usualmente precede a multiplicação dos complexos laranja (*Campylobacter gracilis*, *C. rectus*, *C. showae*, *E. nodatum*, subespécies de *F. nucleatum*, *F. periodonticum*, *P. micros*, *P. intermedia*, *P. nigrescens* e *S. constellatus*) e vermelho (*P. gingivalis*, *T. forsythia* e *T. denticola*), predominantemente gram-negativos e considerados os principais agentes etiológicos das doenças periodontais.

Na doença periodontal, os complexos laranja e vermelho apresentam-se em maior número com o aumento da profundidade de bolsa e inflamação gengival, diagnosticada por eritema, hemorragia à sondagem e supuração.<sup>(153)</sup> Contagens aumentadas destes mesmos complexos foram ainda reportadas em locais com profundidade de bolsa superior a 6mm e em locais saudáveis com profundidade de bolsa menor que 4mm em indivíduos fumadores.<sup>(155)</sup>

Diversos estudos reportaram que o complexo bacteriano associado à doença peri-implantar é muito semelhante ao encontrado na periodontite do adulto, com predomínio das bactérias gram-negativas.<sup>(156-159)</sup> A microbiota é mista, bastante variável e inclui agentes patogénicos periodontais como *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *A. actinomycetemcomitans*, assim como estafilococos e bastonetes entéricos. Bolsas peri-implantares podem abrigar maiores proporções de espécies dos complexos laranja e vermelho, processo análogo ao que acontece em bolsas periodontais profundas.<sup>(139)</sup> Ocasionalmente, o biofilme peri-implantar poderá ser diferente do associado à periodontite crónica e incluir microrganismos associados com dispositivos médicos implantados como *Peptostreptococci* ou *Staphylococci aureus* e *epidermidis*.<sup>(148, 160)</sup>

Embora em casos específicos de mucosite tenham sido detetados elevados níveis de *C. ochracea*, *Neisseria mucosa*, *P. gingivalis*, *Fusobacterium* sp. e actinomicetes,<sup>(161)</sup> a ausência de diferenças microbiológicas marcadas entre mucosite e peri-implantite pode significar que, na maioria dos casos, a doença evolui gradualmente de mucosite para peri-implantite.<sup>(135)</sup>

Adicionalmente, foram também encontradas espécies como *F. nucleatum* sp., *Staphylococcus* sp., *A. actinomycetemcomitans*, *Helicobacter pilori*, *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *Campylobacter*, *P. micra*, *P. intermedia*, *S. sanguinis*, *S. gordonii*, *V. parvul*, *P. nigrescens* e *T. denticola* em níveis elevados, na peri-implantite.<sup>(161-165)</sup>

Os microrganismos deverão certamente estar envolvidos no processo patológico pois a desorganização do biofilme peri-implantar tem efeitos benéficos na condição dos tecidos de suporte. Contudo, não constitui prova de que são sempre a origem da condição e sugere a influência de outros fatores, ambientais e do hospedeiro, no desenvolvimento da doença inflamatória implantar.<sup>(135)</sup>

#### 4.4.2. Resposta inflamatória do hospedeiro

Devido à infecção bacteriana, os tecidos peri-implantares são progressivamente destruídos pela ação do processo inflamatório. Se não forem tratados, o osso de suporte vai sendo reabsorvido até à potencial perda total de osteointegração e consequente perda do implante.<sup>(56)</sup>

A resposta inflamatória inicial à placa bacteriana é semelhante nos dentes e nos implantes.<sup>(133)</sup> No caso dos neutrófilos e outras células protetoras não conseguirem controlar o desafio bacteriano, a resposta do hospedeiro resulta numa cascata de eventos que podem conduzir a uma destruição dos tecidos de suporte. Os lipopolissacarídeos (LPS) da parede celular de bactérias gram-negativas provocam a libertação de mediadores inflamatórios específicos por parte de várias células do hospedeiro, principalmente macrófagos mas também monócitos, linfócitos, fibroblastos e células epiteliais.<sup>(130)</sup>

As citocinas são numerosas, muitas têm funções sobrepostas e estão interligadas, formando uma rede ativa que controla a resposta do hospedeiro. As citocinas proinflamatórias, como a interleucina-1 $\alpha$  (IL1 $\alpha$ ), a interleucina-1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ) e o fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), sinalizam outras células (fibroblastos e células epiteliais) para a produção de prostaglandinas (PGs, por exemplo PGE<sub>2</sub>) e metaloproteinases (MMPs), que induzem a destruição óssea e a degradação do tecido conjuntivo, respetivamente.<sup>(166, 167)</sup>

Na década de 90 foi demonstrado que a interleucina-1 (IL1) está envolvida na ativação dos osteoclastos, assim como a interleucina-6 (IL6).<sup>(168)</sup> Esta última foi associada a doenças ósseas como a Doença de *Paget*, a artrite reumatoide e a osteoporose pós-menopausa.<sup>(169)</sup> Por oposição, a interleucina-8 (IL8) inibe a atividade osteoclástica.<sup>(170)</sup>

Particularmente, a interleucina-1 é uma citocina multifuncional que desempenha um papel central na patogénese da periodontite, com numerosas atividades na imunidade, inflamação, homeostasia e colapso tecidual.<sup>(166, 171, 172)</sup> Tem diversas funções, tais como: estimulador do catabolismo do tecido conjuntivo, regulador da expressão de moléculas de adesão que facilitam a migração de leucócitos para o interior dos tecidos, e ativador da produção de PGE<sub>2</sub> e MMPs pelos fibroblastos e outras células nucleadas.<sup>(173)</sup> Existem duas moléculas de interleucina-1 (IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ ) bioquimicamente diferentes mas com funções biológicas semelhantes. A homologia ao nível de aminoácidos é de apenas 27%.<sup>(174)</sup> Ambas se ligam ao mesmo recetor, presente em variadas células. O antagonista do recetor da interleucina-1 (IL1ra) também faz parte das proteínas da família da interleucina-1.<sup>(175)</sup>

Diversos estudos têm demonstrado que os níveis dos mediadores inflamatórios podem ser usados para o diagnóstico da condição biológica dos tecidos, tanto periodontais como peri-implantares.<sup>(176-190)</sup>

Níveis mais elevados de IL1 e de TNF $\alpha$  no fluido crevicular foram encontrados em locais de periodontite crónica e peri-implantite, em comparação com locais saudáveis.<sup>(176)</sup> Sabe-se ainda que a IL1 $\beta$  é significativamente mais potente que IL1 $\alpha$  e TNF $\alpha$ , na mediação dos efeitos a nível ósseo,<sup>(177)</sup> tendo sido reportados níveis mais elevados em locais com periodontite do que em locais saudáveis.<sup>(178-180, 185)</sup> Similarmente, vários estudos avaliaram a presença e o nível deste medidor em associação com a peri-implantite. Apesar de haver autores que não encontraram diferenças entre implantes sãos e doentes,<sup>(101, 187)</sup> outros registaram níveis de IL1 $\beta$  mais elevados no fluido crevicular de implantes perdidos do que dos sãos.<sup>(181-184, 188-190)</sup> Alguns autores defendem até que a concentração de IL1 no fluido crevicular seja indicador de inflamação peri-implantar, útil no diagnóstico de doença e na monitorização do tratamento em casos de peri-implantite com perda óssea avançada.<sup>(183)</sup> O valor da IL1 foi também considerado como

marcador de inflamação precoce,<sup>(179, 181)</sup> permitindo potencialmente minimizar os danos tecidulares, muitas vezes detectados tardiamente com profundidades de sondagem aumentadas.

Nas últimas décadas, as investigações têm-se concentrado na identificação de polimorfismos genéticos envolvidos no processo imunológico do hospedeiro, já que o sistema imunológico tem um papel fundamental na patogênese da doença periodontal e peri-implantar.<sup>(191)</sup> Baseado no princípio de que a presença de um polimorfismo na região promotora acarreta aumento da produção da proteína, os polimorfismos no gene *IL1* predispõem os indivíduos a níveis elevados de IL1 e a nível diminuído do recetor do antagonista da interleucina-1 (IL1ra). Essas diferenças na produção e secreção da IL1 podem ter um papel como fator de risco, mas ainda não existe evidência suficiente para ser fator considerado essencial na fisiopatologia da doença dos tecidos de suporte.

### 4.5. Fatores de risco

A doença peri-implantar é complexa e multifatorial, tal como a doença periodontal. Em ambos os casos, a patogênese e o desenvolvimento da doença diferem entre os indivíduos, na medida em que a severidade e a extensão das lesões é o resultado de múltiplos fatores que influenciam a resposta inflamatória.<sup>(173)</sup> A resposta do hospedeiro pode ser alterada por fatores ambientais (p.ex. tabaco)<sup>(192-194)</sup> condições adquiridas (p.ex. doenças sistêmicas)<sup>(195-199)</sup> e fatores genéticos (p.ex. polimorfismos genéticos).<sup>(200, 201)</sup>

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da periodontite destaca-se a higiene oral deficitária, a gengivite persistente, o consumo de tabaco e a Diabetes *mellitus*.<sup>(202)</sup> Relativamente à peri-implantite, apenas alguns indicadores de risco têm sido propostos.<sup>(110)</sup>

A história de periodontite indica suscetibilidade para a infeção e é considerada o maior fator de risco para a peri-implantite. Este fator foi referido em várias revisões sistemáticas recentes<sup>(203-210)</sup> e em alguns estudos pareceu ser responsável por um aumento significativo do risco de ocorrência de peri-implantite com *odds ratio* entre 3,1 e 4,7.<sup>(125, 211, 212)</sup>

A higiene oral pobre ou inadequada tem sido associada a perda óssea peri-implantar com aumento do risco de peri-implantite.<sup>(212-214)</sup>

O consumo de tabaco foi também associado à peri-implantite,<sup>(58, 167, 215-218)</sup> e os resultados sugerem que os fumadores apresentam maior risco que os não fumadores, com *odds ratio* entre 3,6 e 4,6. O tabaco pode ser considerado um fator agravante de progressão da doença quando associado à pobre higiene oral.<sup>(214)</sup> No entanto, muitos autores não encontraram diferenças relativamente à perda óssea marginal.<sup>(118, 184, 219-228)</sup>

Entre as condições sistêmicas estudadas, destaca-se a Diabetes *mellitus* que pode estar associada a atrasos na cicatrização e maior suscetibilidade para infecção e perda de implantes,<sup>(229, 230)</sup> principalmente em casos de controlo glicémico deficiente.<sup>(212)</sup>

O consumo de álcool foi pouco estudado mas foi sugerido que, quando excede as 10g por dia, resulta num aumento significativo da perda óssea, mais agravado nos fumadores.<sup>(231)</sup>

Uma vez que IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$  e IL1ra desempenham um papel fundamental na regulação da resposta inflamatória do indivíduo, o genótipo composto da interleucina-1 (*IL1A*, *IL1B*, *IL1RN*) tem sido alvo de várias investigações, mas ainda não há evidências conclusivas sobre o seu valor e aplicabilidade clínica. Alguns estudos reportaram associações entre o genótipo da interleucina-1 e diversas complicações peri-implantares<sup>(216, 232-237)</sup> mas outros falharam na associação deste fator genético com a perda de implantes ou a perda óssea.<sup>(186, 201)</sup> Outro polimorfismo do gene *IL1RN* tem sido relacionado com a perda precoce de implantes<sup>(238)</sup> e a peri-implantite, com *odds ratio* de 3 para os portadores do alelo 2 do gene *IL1RN*.<sup>(167)</sup>

Um efeito sinérgico entre o tabaco e o polimorfismo da interleucina-1 no risco aumentado de perda óssea peri-implantar foi apontado em diversos estudos de *cohort* retrospectivo.<sup>(216, 234, 235)</sup>

A presença ou ausência de tecido queratinizado não é um pré-requisito para a estabilidade a longo prazo, mas foi sugerido que os implantes apenas rodeados por mucosa não queratinizada são mais suscetíveis a problemas peri-implantares, e os pacientes tendem a queixar-se de dor e desconforto aquando da higienização.<sup>(1)</sup> Contudo, nenhuma associação foi encontrada entre a ausência de

mucosa queratinizada e a doença peri-implantar.<sup>(125)</sup>

Por último, as características da superfície do implante variam conforme a topografia, a rugosidade de superfície e a composição química. A evidência acerca da sua influência na doença peri-implantar permanece limitada e confusa. A maioria dos implantes dentários disponíveis comercialmente é de rugosidade moderada ( $S_a$  entre 1,0 e 2,0 $\mu$ m), os quais apresentaram melhores ou semelhantes respostas ósseas quando comparadas com superfícies mais lisas e mais rugosas.<sup>(224, 239, 240)</sup>

## 5. Suscetibilidade genética

No final dos anos 90, foram publicados diversos artigos sobre fatores genéticos individuais de suscetibilidade para a periodontite,<sup>(241-244)</sup> baseados na hipótese de que a presença de fatores genéticos de risco aumenta diretamente a probabilidade de desenvolvimento de doença periodontal. Assim, podem ser considerados parte da cadeia etiológica de doença. Também na doença peri-implantar, a variação da resposta do sistema imunológico ao desafio bacteriano poderá ser explicada por uma variação genética. Ou seja, a suscetibilidade individual para a resposta inflamatória dos tecidos de suporte está relacionada com a base genética do indivíduo, mais particularmente com a ocorrência de polimorfismos que alteram a expressão de proteínas essenciais ao processo inflamatório.

Note-se que o ser Humano é constituído por unidades básicas de funcionamento, as células, que se organizam em tecidos e órgãos. O genoma humano, presente em todas as células do nosso corpo, é o conjunto de toda a informação genética característica da espécie humana, transmitida de geração em geração. Esta informação está codificada por genes, constituídos por sequências específicas de ácido desoxirribonucleico (ADN), cuja expressão determina a especialização celular.<sup>(245)</sup> Dependendo do nível de especialização, a célula terá características adaptadas à função que lhe é conferida em determinado tecido.<sup>(245)</sup> Naturalmente, as células do sistema imunitário

desenvolvem a capacidade de síntese de proteínas de defesa, quando na presença de agentes agressores. Assim, os genes constituem unidades de hereditariedade que determinam as instruções bioquímicas para a produção de determinadas proteínas, as quais terão um papel importante na função, estrutura e funcionamento do sistema celular.<sup>(245)</sup>

O material genético do ser humano está organizado em 23 pares de cromossomas (genoma diplóide), 22 autossomas e 1 heterossoma/sexual (XX mulheres, XY homens). Os cromossomas estão presentes no núcleo de cada célula e cada um contém diferentes genes. Em cada par, um cromossoma é herdado da mãe e outro do pai.<sup>(56)</sup> Cada cromossoma contém uma longa dupla fita de ADN, a qual consiste em sequências de nucleótidos, ligados quimicamente (Figura I.4), que constituem variados genes.<sup>(56)</sup> Cada gene consiste em diferentes partes: a região codificante, que contém áreas de ADN não-codificantes (intrões) e verdadeiras sequências codificadoras (exões); e a região do promotor (anterior à região codificante), que contém segmentos de nucleótidos (não organizados em trios) essenciais para a regulação da transcrição da região codificante.<sup>(56)</sup> A informação contida nas regiões codificantes é a que vai posteriormente originar uma proteína.<sup>(246)</sup>

## **5.1. Ácidos nucleicos**

Os ácidos nucleicos são polímeros lineares não ramificados de monómeros chamados nucleótidos. Cada nucleótido é composto por uma base nitrogenada, um grupo açúcar e um grupo fosfato. A 2-desoxirribose e a ribose são os açúcares que constituem o ácido desoxirribonucleico (ADN) e de ácido ribonucleico (RNA), respetivamente. Em ambas, cada base nitrogenada está ligada a um açúcar, ao qual um grupo fosfato também adere. A sequência de bases nitrogenadas presentes nestas moléculas determina a sequência de aminoácidos que constituiu uma proteína específica.<sup>(246)</sup>

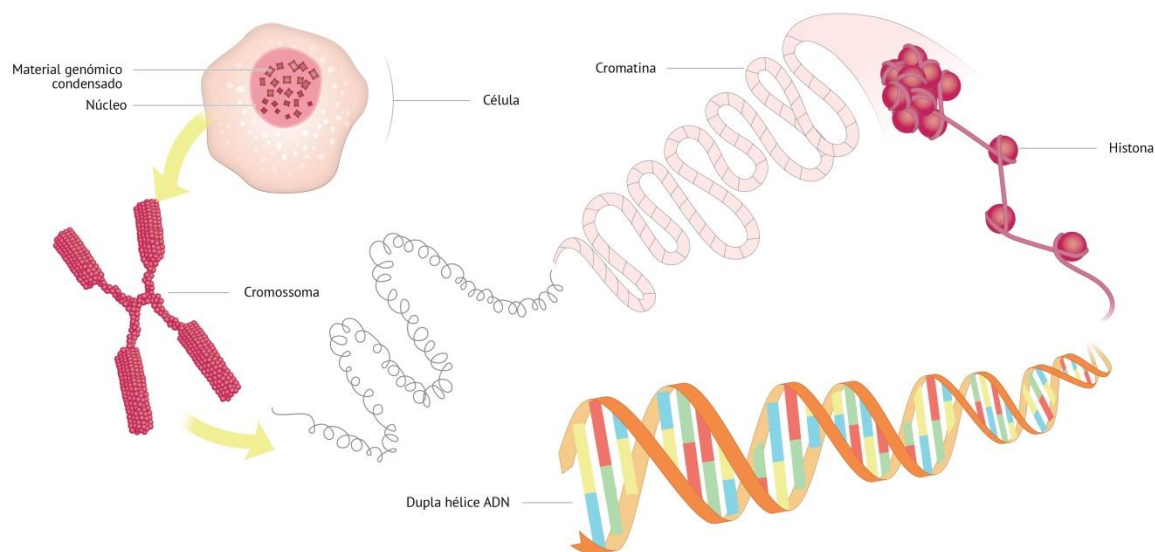


Figura I.4 – Estrutura e organização do ADN.

*Ilustração: Diogo Barros*

### 5.1.1. Ácido desoxirribonucleico

O ADN celular consiste em duas cadeias helicoidais polinucleótidas que se enrolam em volta de um eixo comum. No modelo de dupla hélice do ADN (Figura I.5), as 2 cadeias de polinucleótidos são unidas por pontes de hidrogénio entre as bases nitrogenadas de cada hélice (por dentro) e as sequências de açúcar-fosfato de cada filamento estão do lado de fora da hélice. Os dois filamentos ocorrem em sentidos opostos (antiparalelismo) e são complementares, pois as bases nitrogenadas encontram-se emparelhadas. Este emparelhamento ocorre em reações denominadas pares de bases (pb) e geralmente sempre do mesmo modo: a guanina (G) emparelha só com citosina (C), e a adenina (A) emparelha só com timina (T). Assim, se uma cadeia de ADN é sequenciada, a cadeia complementar pode ser deduzida por complementaridade. O número de pares de bases complementares é também usado para descrever o comprimento de uma molécula de ADN de cadeia dupla.<sup>(246)</sup> De acordo com a base do código genético,



cada três bases consecutivas formam um tripleto ou codão (código de 3 letras correspondentes às bases envolvidas), que especifica um determinado aminoácido. Assim, uma sequência específica de nucleótidos (lida da esquerda para a direita) codifica uma sequência de aminoácidos, que compõe uma determinada proteína.<sup>(247)</sup>

Do ponto de vista estrutural, o ADN é uma molécula longa, de grandes dimensões, estabilizada por complexos proteicos. Esta interação baseia-se na atração entre uma molécula carregada negativamente (ADN, grupos fosfato) e uma proteína carregada positivamente.<sup>(246)</sup> Tal como se ilustra na Figura I.5, a molécula de ADN possui uma estrutura condensada em diversos níveis. O enrolamento da cadeia dupla de ADN em torno de uma proteína – histona – para formar um nucleossoma (120pb) corresponde ao primeiro nível de condensação. Por enrolamento de complexos de histonas formam-se estruturas solenoides (segundo nível de condensação) e, por último, cada solenoide sofre novo enrolamento para formar alças de cromatina (estrutura terciária).



Figura I.5 – Esquema de dupla hélice do ADN.

*Ilustração: Diogo Barros*

### 5.1.2. Ácido ribonucleico

O ácido ribonucleico (ARN) é uma molécula simples não ramificada, em que o grupo açúcar é a ribose e os nucleótidos são também unidos por ligações fosfodiéster. É sintetizado a partir de uma molécula de ADN, através do emparelhamento das bases nitrogenadas. Neste caso, a guanina (G) emparelha só com a citosina (C), mas o uracilo (U) substituiu a timina e emparelha com a adenina (A).

Existem três grandes tipos de ARN essenciais à síntese proteica.<sup>(247)</sup> O ARN mensageiro (ARNm) contém a informação que especifica a proteína a sintetizar e o ARN de transferência (ARNt) conduz sequencialmente os aminoácidos específicos para a síntese proteica. Por último, o ARN ribossômico (ARNr) é o principal componente do ribossoma, complexo que dá suporte estrutural para a síntese proteica.<sup>(247)</sup>

## 5.2. Síntese proteica

As proteínas são compostas por polipeptídeos que, por sua vez, possuem na sua composição vinte tipos de aminoácidos. A sequência de aminoácidos numa proteína é determinada pelos codões de ADN, e o código genético faz corresponder um determinado codão a um aminoácido específico.

O código genético é composto por 64 codões, sendo que apenas um codão pode iniciar a transcrição (codão ATG; aminoácido metionina) e três codões podem interromper e finalizar a transcrição (codões stop – TAA, TAG e TGA). Assim, um determinado aminoácido pode ser codificado por mais do que um codão, mas um codão só pode codificar um aminoácido.<sup>(247)</sup>

A maioria das células transcreve um conjunto basal de genes estruturais para manutenção das funções celulares básicas. Para além destes, as células transcrevem outros genes específicos, dependendo da função precisa que exercem no organismo.<sup>(248)</sup>

O processo de síntese proteica encontra-se ilustrado na Figura I.6.

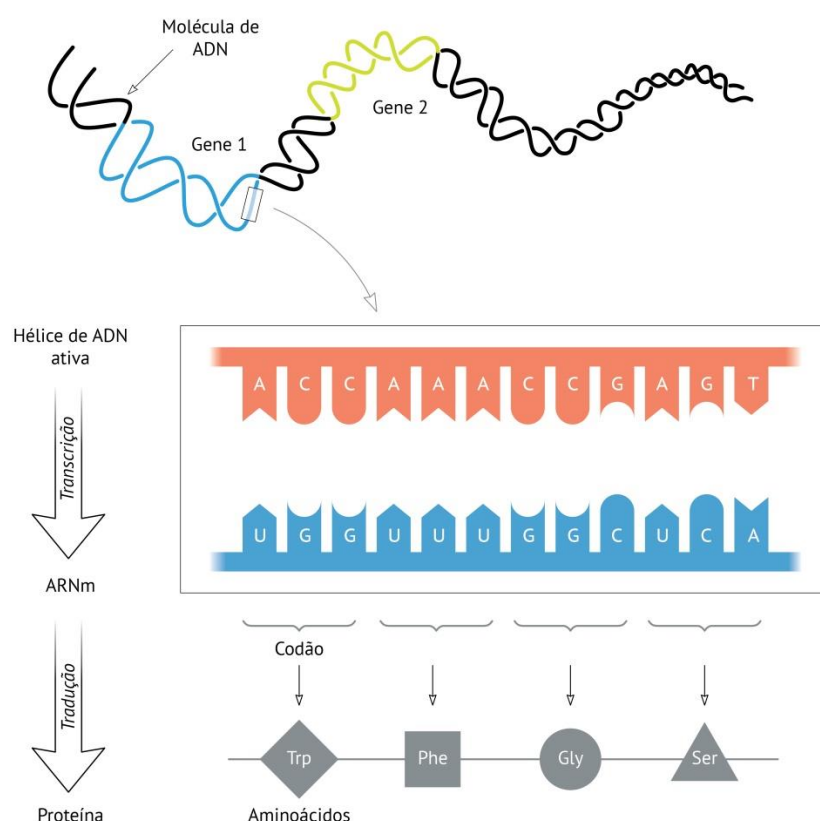


Figura I.6 – Síntese proteica (transcrição e tradução).

*Ilustração: Diogo Barros*

Os genes possuem uma sequência de bases anterior à região onde se inicia a transcrição (o promotor), que especifica o início de determinado gene e corresponde à zona de ligação da ARNpolimerase, enzima responsável pelo início da transcrição. A transcrição progride até surgir no ADN uma sequência de terminação, que impede o curso da mesma.<sup>(247)</sup> A regulação deste processo é mediada por fatores de transcrição e é fundamental para a célula e para o tecido ou órgão em que se integra. Desta forma, a informação contida no ADN é transferida para o ARNm ainda no interior do núcleo da célula.

O transcrito primário é posteriormente clivado por um processo designado de “*splicing*”.<sup>(247)</sup> Este processo consiste na remoção de regiões não codificantes (intrões) do ARNm recém-transcrito, através de enzimas nucleares, para dar lugar a um ARNm funcional, que é composto apenas por regiões codificantes ou exões. Esta clivagem é controlada por sequências presentes no ADN na proximidade de

cada exão.

De seguida, o ARNm funcional é colocado no citoplasma celular, onde ocorre a tradução da proteína. O ribossoma estabelece a união entre o ARNt (anticodão) e o ARNm (codão), assim como fornece as enzimas necessárias para a formação de ligações covalentes entre os aminoácidos. O processo de síntese proteica prossegue até surgir na sequência de ARNm um dos codões stop que terminam a tradução e a formação da cadeia polipeptídica. O grupo amina ( $\text{NH}_2$ ) do polipeptídeo localiza-se próximo do terminal 5' do ARNm e o grupo carboxilo ( $\text{COOH}$ ) situa-se no terminal 3'. Uma vez terminada a síntese proteica, o ARNm, o ribossoma e a cadeia peptídica recém-sintetizada separam-se e a cadeia polipeptídica é libertada para o citoplasma celular.<sup>(247)</sup>

Seguem-se modificações pós-tradução que tornam a proteína ativa. Incluem alterações químicas à cadeia polipeptídica recém-sintetizada, desde clivagens a adições de unidades peptídicas menores até proteínas maiores.<sup>(247)</sup>

### 5.3. Mutação e polimorfismo

Uma mutação define-se como qualquer alteração na sequência do ADN,<sup>(249)</sup> geralmente acompanhada de variações fenotípicas gerais, celulares, bioquímicas ou ainda capazes de influenciar o funcionamento de outros genes. As alterações genéticas podem ser classificadas em cromossómicas, se alteram o número ou a estrutura dos cromossomas; ou génicas, se alteram um determinado gene. Por outro lado, quando as alterações genéticas ocorrem nas células somáticas, designam-se mutações somáticas, e não são transmitidas de geração em geração. No entanto, se estas alterações genéticas ocorrem nas células da linha germinativa, designam-se mutações germinativas e podem ser herdadas.<sup>(250)</sup>

As alterações cromossómicas de número classificam-se em aneuploidias e em poliploidias. As aneuploidias correspondem a alterações numéricas referentes apenas a um determinado cromossoma, e as poliploidias englobam alterações numéricas em todos os cromossomas da célula. Por sua vez, as alterações cromossómicas estruturais podem ocorrer devido a perda de material cromossómico (deleção), inserção de material cromossómico (inserção),

duplicação de material cromossômico (duplicação), inversão de material cromossômico (inversão), ou troca de material cromossômico entre cromossomas (translocação).<sup>(56, 249)</sup>

As alterações génicas podem ser devidas à substituição de um só nucleótido, ou à adição ou deleção de um ou mais nucleótidos. As alterações génicas podem ser espontâneas, resultantes da função celular normal ou devido a interações aleatórias com o ambiente.

As alterações de substituição de um só par de bases (mutações de ponto) surgem quando há troca de uma base por outra. As transições são o tipo mais comum e compreendem substituições do par de bases G-C pelo par A-T, ou vice-versa.

Se a troca de um só par de bases não levar à alteração do aminoácido produzido, poderá corresponder a uma mutação silenciosa, pois não provoca qualquer tipo de consequência para a célula. Se a troca ocorrer na região codificante de um gene, a mesma pode causar a substituição de um aminoácido (mutação *misense*) e consequente alteração da estrutura e função da proteína. Quando a substituição conduz ao aparecimento de um codão *stop* no ARNm estamos perante uma mutação *nonsense*, com terminação imediata da cadeia polipeptídica e alteração da proteína sintetizada. Por último, se esta mutação ocorrer na região promotora poderá alterar a regulação da transcrição e da tradução do gene, (p.ex. inibição/redução da expressão do gene ou expressão excessiva, acarretando alterações biológicas importantes).<sup>(56)</sup>

As mutações em que ocorrem deleções e inserções de dois ou mais pares de bases geralmente levam à produção de proteínas com menos ou mais aminoácidos, respetivamente. Este tipo de mutação é particularmente grave quando o número de pares de bases inserido ou perdido não constitui um múltiplo de três (1 codão = 3pb), pois ocorre uma alteração na grelha de leitura (mutação *frameshift*), na sequência de aminoácidos produzidos e na proteína.<sup>(251)</sup>

Relativamente ao genótipo individual, se uma determinada mutação for encontrada em ambas as cópias de um dado gene então o indivíduo portador desta alteração diz-se homozigótico. Caso contrário, se apenas se detetar a mutação numa das cópias do gene então o indivíduo é heterozigótico para a referida mutação.<sup>(250)</sup>

Os polimorfismos correspondem a variações na sequência do ADN presentes em mais de 1% da população, e nos últimos anos têm vindo a ser associados com alterações de risco e susceptibilidades para determinadas condições e/ou patologias. Os polimorfismos podem ser de uma simples troca de uma base, até variações no comprimento de sequências de ADN.

O termo SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) é um tipo de variação num só par de bases, que pode ou não ter efeitos biológicos importantes.<sup>(56)</sup> Neste tipo de polimorfismos, para além da troca de bases, pode haver uma simples deleção ou inserção de uma base.

Ao contrário das mutações, os polimorfismos de um único nucleótido são relativamente comuns no genoma humano e são consideradas variantes normais na população.<sup>(252, 253)</sup>

O outro tipo comum de polimorfismo corresponde à existência de um número variado de sequências de ADN em *tandem* – sequências iguais repetidas umas imediatamente a seguir às outras – VNTR (*Variable Number Tandem Repeat*).

Os microssatélites ou repetições simples em tandem (STR – *single tandem repeat*) correspondem a sequências de 2, 3 ou 4 nucleótidos repetidos.<sup>(56)</sup> Os transposões são sequências de ADN com capacidade de propagarem cópias de si mesmas, e de se inserirem em outros locais dos cromossomas. Tanto as repetições em tandem como os transposões, quando presentes em determinada localização no genoma, já foram associados ao desencadeamento de doenças.<sup>(250)</sup>

Em genética, os polimorfismos genéticos referem-se a alterações na sequência de nucleótidos de um gene e diferentes formas de um gene, localizadas num lugar específico. O local ocupado por um determinado gene no cromossoma é designado de locus. As variantes alélicas ou alelos correspondem a todas as formas alternativas de variações presentes no ADN, sejam motivadas por mutações ou por polimorfismos.<sup>(173)</sup> Claro que dois ou mais alelos num locus específico podem existir em consequência da evolução. Um locus polimórfico é aquele cujos alelos têm uma distribuição tal que a variante normal (alelo N) mais comum entre eles tem frequência menor que 99% na população. Assim, num locus bialélico, o alelo mais raro (alelo R) deve ter uma frequência maior que 1% na população, independentemente do facto de a variação ocorrer numa zona

codificante ou não codificante do ADN. Assim, quando alelos diferentes de um gene coexistem na população, falamos de polimorfismos genéticos, que têm sido muitos úteis no estudo de genética das populações (p. ex. frequência de alelos N e R nas populações ou nos grupos de doentes e de saudáveis).<sup>(56, 245)</sup>

Muitas doenças de origem genética e riscos aumentados para desenvolvimento de determinadas patologias ou condições têm sido associados a mutações e a polimorfismos presentes no ADN. De facto, as variações na sequência do ADN podem ter diferentes repercussões, entre elas, causar doença, fornecer vantagem ao indivíduo, ou simplesmente não produzir alterações na proteína.<sup>(56)</sup>

Assim como a periodontite, a doença peri-implantar é considerada uma doença complexa com um quadro clínico relativamente brando, uma progressão lenta e de natureza crónica.<sup>(254)</sup> Genericamente, as doenças complexas têm um início tardio (fase adulta), são relativamente comuns e estão associadas com variações em múltiplos genes (poligénica), cada uma com uma contribuição relativamente pequena para o processo de doença (genes de penetrância reduzida). Os genes que contribuem para doenças complexas são considerados genes modificadores de doença,<sup>(242)</sup> podem variar em número e tipo dependendo da forma de doença e do grupo étnico, e são influenciados por fatores ambientais. Sendo que a frequência de um polimorfismo genético pode variar dependendo do grupo étnico, as associações positivas numa população podem não ser generalizadas para outras.

Alguma evidência científica tem sugerido que a interleucina-1 (IL1) e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) têm papéis importantes na patogénese da periodontite. Alelos R dos genes IL1 e TNF $\alpha$  têm sido sugeridos como potenciais marcadores genéticos de outras doenças complexas como a doença inflamatória intestinal, síndrome de Sjögren, artrite reumatóide, doença meningocócica, lúpus eritematoso sistémico e psoríase. Outros polimorfismos nos genes dos recetores Fc gama (FcYR), dos recetores imunológicos inatos (p.ex. CD14 -260 e -1359), do recetor da vitamina D (VDR), da IL10, entre outros, também têm sido de algum modo relacionados com a periodontite.<sup>(56)</sup>

Entre os polimorfismos estudados na resposta inflamatória dos tecidos peri-implantares destacam-se os polimorfismos da IL1 e do TNF $\alpha$ . Outros

polimorfismos têm sido associados a perdas implantares precoces, nomeadamente nos genes *IL2*, *IL6*, *TNFA*, *TGFB1*, *MMP1*, *MMP9*, *CTR* e *BMP4*.<sup>(237, 255)</sup>

### 5.3.1. Polimorfismos genéticos da interleucina-1

A produção da interleucina-1 é geneticamente controlada por genes distintos e a forma específica de cada gene pode potencialmente apresentar uma variação.

Dos nove genes da interleucina-1, três genes bem definidos – *IL1A*, *IL1B* e *IL1RN* – foram mapeados para uma secção de ADN de 430pb (pares de bases) no braço longo do cromossoma 2 – Cr2q14,<sup>(256, 257)</sup> representados na Figura I.7. Os genes *IL1A* e *IL1B* controlam a produção de proteínas pro-inflamatórias, IL1 $\alpha$  e IL1 $\beta$ , respetivamente. O gene *IL1RN* controla a síntese do antagonista do recetor endógeno (proteína IL1ra), que impede a função ou inibe o efeito de IL1 $\alpha$  e IL1 $\beta$ , competindo pela ligação ao recetor.

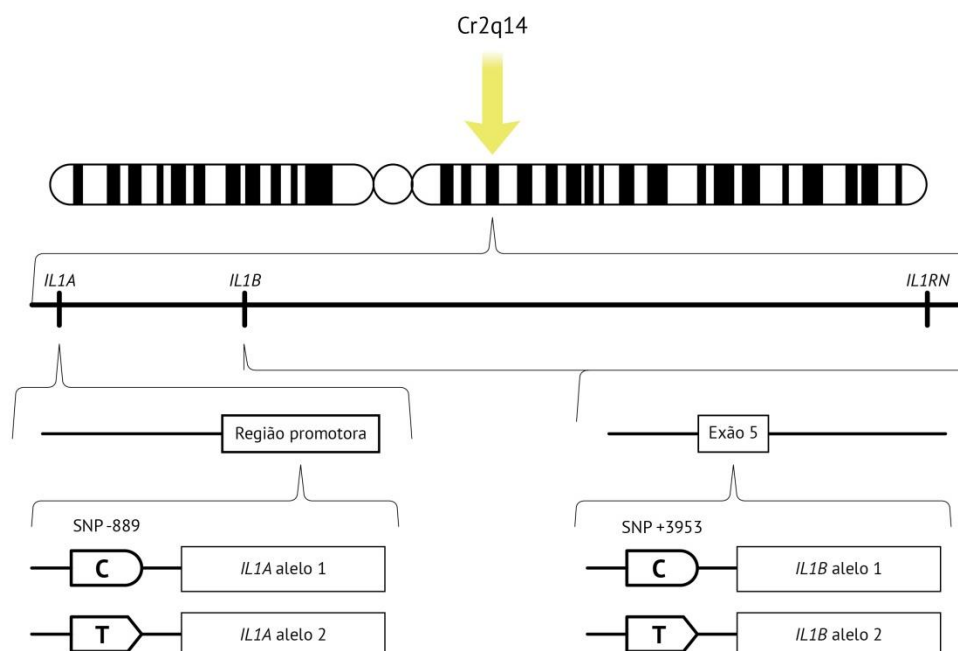


Figura I.7 – Cromossoma 2 e a localização dos genes *IL1A* e *IL1B*.

Ilustração: Diogo Barros



Os polimorfismos dos genes *IL1A* e *IL1B*, mais estudados na literatura internacional, são do tipo SNPs. Em ambos os genes, os polimorfismos reportados são devido a troca de um par de bases, em que a base citosina (C) é substituída por uma timina (T). Estas últimas foram reportadas em 3 diferentes localizações: na posição -889 da região promotora do gene *IL1A* (em simultaneidade com a posição +4845), na posição -511 (em simultaneidade com a posição -31) da região promotora do gene *IL1B*,<sup>(258, 259)</sup> e na posição +3953 da sequência codificante (exão 5) do gene *IL1B*.<sup>(260)</sup> Em todos estes polimorfismos descritos, existem 2 alelos considerados: o alelo normal ou selvagem (alelo N ou alelo 1 – presença de citosina), em que não ocorreu nenhuma troca de nucleótidos; e o alelo de risco ou patológico (alelo R ou alelo 2 – presença de timina), em que ocorreu a troca suprarreferida. Por vezes, a pesquisa do polimorfismo da *IL1A* é feita na posição +4845 pela facilidade técnica de identificação,<sup>(173)</sup> mas o mesmo ocorre em simultaneidade com a posição -889, pelo que a pesquisa numa ou em outra posição terá a mesma interpretação e o resultado será o mesmo. O polimorfismo no gene *IL1B*+3953 foi renumerado para +3954 devido à alteração do início do local de transcrição.<sup>(261)</sup>

Em 1997, um genótipo específico caracterizado pela presença combinada do alelo 2 na posição -889 do gene *IL1A* e do alelo 2 na posição +3953 do gene *IL1B*, também chamado genótipo positivo (composto), foi associado com a severidade da periodontite numa população não fumadora, caucasiana do Norte da Europa.<sup>(232)</sup> Este autor desenvolveu um teste de suscetibilidade genética para a periodontite comercialmente disponível desde então (PST® *Genetic Susceptibility Test, Hain Diagnostics*) e ao qual se sucederam outros testes similares (*My Perio ID*®, TGP®, etc.).

Num estudo longitudinal em pacientes periodontais em manutenção por 5-14 anos <sup>(262)</sup> o genótipo composto da interleucina-1 foi identificado como fator de risco, com maior risco de perda dentária (2,7 vezes), mais evidenciado no caso dos fumadores (7,7 vezes). Mais tarde, Meisel, *et al.*<sup>(263-265)</sup> encontraram uma associação entre o genótipo composto da IL1 e periodontite, em fumadores. Outros estudos transversais encontraram uma associação entre o genótipo composto da IL1 e a gravidade da destruição periodontal.<sup>(266, 267)</sup> No entanto, outros autores não corroboraram esta associação.<sup>(268, 269)</sup> Em 2008, o trabalho de

revisão de Huynh-Ba *et al.*<sup>(270)</sup> concluiu que não havia evidência suficiente para estabelecer ou não uma relação entre o genótipo positivo da IL1 e a progressão da periodontite e/ou com os resultados terapêuticos.

Tal como na periodontite, variações genéticas no agregado de genes da *IL1* (*IL1A*-889, *IL1B*-511, *IL1B*+3954 e *IL1RN* VNTR) têm sido envolvidas no insucesso dos implantes dentários, tanto separadamente como em combinação. Nos últimos anos, alguns trabalhos científicos têm investigado possíveis associações entre estes polimorfismos genéticos e o risco de peri-implantite ou outras complicações.<sup>(167, 216, 271, 272)</sup>

O conceito de grupos de risco foi também introduzido e alguns estudos iniciais mostraram que a peri-implantite e o insucesso parecem agregar-se em subgrupos de indivíduos, ou seja, o conceito de que um indivíduo de risco – um indivíduo que perdeu um implante tem risco elevado para perdas subsequentes.<sup>(65, 80, 129, 273, 274)</sup>

Atualmente, a investigação centra-se na existência de um denominador comum para a suscetibilidade para perdas ou complicações de implantes.

Alguns estudos mostraram uma correlação entre os portadores do alelo2/alelo2 do gene *IL1*-511 e a perda óssea progressiva não associada a toxinas, à volta dos implantes dentários de pacientes japoneses e chineses.<sup>(236, 237)</sup> Nestas populações foram calculados *odds ratio* de 3,9 e 10,9 nas análises de regressão logística efetuadas, sendo que o genótipo 2/2 para *IL1B*-511 foi considerado um fator de risco forte para a perda óssea marginal de origem não infecciosa, independente da idade, tabaco, pós-menopausa e qualidade óssea. No entanto, alguns autores associaram o alelo selvagem (N) com o processo de doença.<sup>(275, 276)</sup> Foi demonstrado que os indivíduos homozigóticos para o alelo 2 deste polimorfismo produzem mais quantidade de proteína do que os indivíduos portadores do alelo 1 (N), em homo ou heterozigotia.<sup>(236)</sup> Por outro lado, a equipa de Laine<sup>(167)</sup> não encontrou associação deste polimorfismo com a peri-implantite e a de Trevilatto<sup>(274)</sup> apresentou uma associação, embora não estatisticamente significativa, deste polimorfismo com a perda óssea peri-implantar, mas não com a perda múltipla de implantes.

Relativamente ao polimorfismo do gene *IL1A*-889, isoladamente, nenhuma associação significativa foi descrita entre este polimorfismo e a periodontite. Em relação ao insucesso dos implantes dentários, alguns investigadores não

encontraram associação<sup>(271)</sup> e outros revelaram que o insucesso dos implantes tendia a estar mais associado à presença do alelo 2 deste polimorfismo.<sup>(272)</sup>

O polimorfismo *IL1B*+3954 foi associado com a periodontite adulta severa.<sup>(271, 277)</sup> A presença do alelo 2 deste polimorfismo não foi associado com o insucesso dos implantes dentários numa população australiana,<sup>(271)</sup> mas revelou estar mais associado ao insucesso implantar numa população portuguesa.<sup>(272)</sup>

O genótipo positivo da interleucina-1 foi associado com perdas precoces de implantes,<sup>(201, 233)</sup> ao contrário do polimorfismo *IL1B*-511.<sup>(233, 274)</sup> Por seu lado, outros autores concluíram que a evidência é insuficiente para estabelecer uma correlação entre o genótipo positivo da interleucina-1 e a perda de implantes.<sup>(101, 253, 278)</sup>

Embora alguns estudos não tenham encontrado qualquer relação entre o genótipo composto da interleucina-1 e a peri-implantite,<sup>(147, 187, 233, 271)</sup> a maioria dos estudos realizados concluiu que existia uma correlação com a peri-implantite<sup>(167, 181-183, 190, 237)</sup> ou com diferentes apresentações do insucesso implantar.<sup>(272)</sup>

Um outro grupo de autores aponta para a existência de uma correlação entre os polimorfismos da interleucina-1 e a peri-implantite, dado certos fatores de risco.<sup>(173, 184, 201, 216, 234, 235)</sup>

O consumo de tabaco tem sido associado com taxas aumentadas de perda óssea peri-implantar e falha de implantes, não considerando o genótipo combinado da interleucina-1.<sup>(201, 215)</sup> Diversos autores estudaram uma possível relação entre o consumo de tabaco e o genótipo positivo para a interleucina-1 no aumento do risco de complicações peri-implantares,<sup>(201, 216, 233, 234, 272)</sup> mas os resultados são controversos.

Quanto ao consumo de álcool, o insucesso de implantes e o genótipo positivo da interleucina-1 os estudos são poucos e não referiram nenhuma associação estatisticamente significativa.<sup>(272)</sup>

Em 2008, Andreiotelli, *et al.* concluiu que existe um efeito sinérgico entre o tabaco e o genótipo positivo para o polimorfismo da interleucina-1, que se manifesta pela diferença estatisticamente significativa na taxa de perda de implantes.<sup>(173)</sup> Alertou assim para a necessidade de uma análise multifatorial para avaliação adequada do risco para doença peri-implantar.<sup>(173)</sup>

No intrão 2 do gene *IL1RN* encontra-se uma repetição de uma sequência de 86pb (*IL1RN* VNTR), sendo que o número de vezes que esta sequência repetida pode variar é de 2 a 6 vezes.<sup>(279)</sup> Tal como se pode observar na Figura I.8, e de acordo com o número de repetições presentes, os seguintes alelos foram considerados: alelo 1 (4 repetições), alelo 2 (2 repetições), alelo 3 (3 repetições), alelo 4 (5 repetições) e alelo 5 (6 repetições). No entanto, algumas diferenças na definição dos alelos foram encontradas na bibliografia, principalmente no que respeita aos alelos 3 e 4.<sup>(238, 274, 280, 281)</sup>

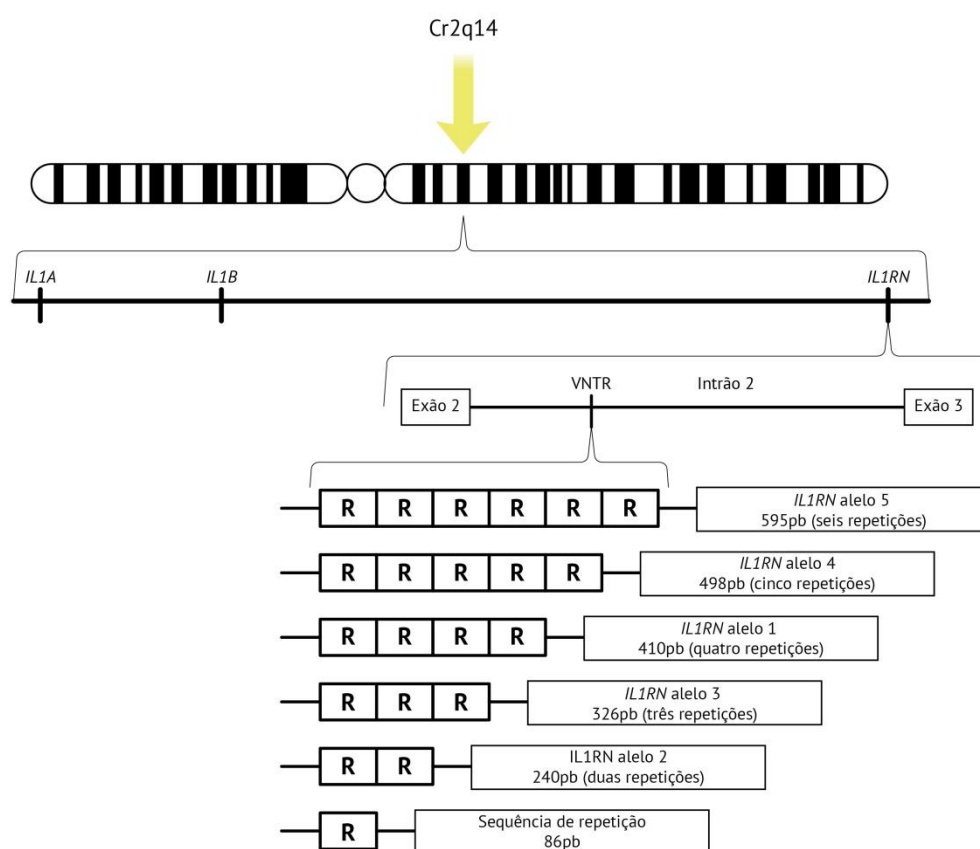


Figura I.8 – Localização e composição alélica do gene *IL1RN*.

*Ilustração: Diogo Barros*

O transporte do alelo 2 *IL1RN*, correspondente a duas repetições da sequência de nucleótidos, tem sido associado à inflamação prolongada, pela diminuição da produção da proteína IL1ra<sup>(282, 283)</sup> e pelo aumento da produção *in vitro* de IL1 $\beta$  pelas células mononucleares destes indivíduos.<sup>(284)</sup> Por isso, é

possível que um desequilíbrio na razão IL1ra/IL1 $\beta$  possa conduzir a uma suscetibilidade aumentada ou a um aumento da severidade das doenças inflamatórias.<sup>(167, 285)</sup> Apesar disso, os resultados relativos aos níveis da proteína IL1ra não são conclusivos. Tanto surgem aumentados, como diminuídos ou semelhantes aos encontrados com outros alelos.<sup>(280)</sup>

Então, a maioria dos estudos que relacionam o polimorfismo do gene *IL1RN* com doença têm sido efetuados em doenças autoimunes e em doenças associadas com inflamação crónica, tais como: doença inflamatória intestinal, colite ulcerosa, cancro gástrico associado com *Helicobacter pylori*, alopecia areata, psoríase, líquen escleroso, lúpus eritematoso, vestibulite vulvar ou vulvodinia, esclerose múltipla, osteoartrite, artrite reumatóide e doença coronária.<sup>(280)</sup>

Poucos estudos investigaram a relação do polimorfismo VNTR no gene *IL1RN* com complicações implantares como perda de implantes e peri-implantite. Alguns foram realizados na população brasileira,<sup>(233, 238)</sup> e outro foi efetuado em população nórdica caucasiana.<sup>(167)</sup>

O estudo de Laine *et al.*<sup>(167)</sup> foi o único estudo a reportar uma associação entre o transporte (*carrier state*) do alelo 2 do gene *IL1RN* e a peri-implantite. Assim, os portadores deste alelo apresentavam 3 vezes maior risco de peri-implantite, considerando o tabaco, o género e o sexo dos pacientes.

No estudo realizado numa população do Brasil de pacientes não fumadores,<sup>(233)</sup> nenhuma associação foi encontrada entre o polimorfismo VNTR no gene *IL1RN* e a perda precoce de implantes, sendo que não se observaram diferenças na frequência dos alelos e do genótipo entre os grupos controlo e perda de implantes.

Noutra população, também do Brasil, o genótipo 2/2 do polimorfismo VNTR do gene *IL1RN* foi significativamente mais frequente em pacientes com perdas múltiplas de implantes, tendo sido sugerido um fenómeno de *clusterização* de base genética.<sup>(238)</sup>

### 5.3.1.1. Prevalência dos polimorfismos genéticos da Interleucina-1

A prevalência dos polimorfismos nas posições -889 do gene *IL1A* e +3953 do gene *IL1B* na população mundial em geral está descrita por Kornman *et al.* como sendo cerca de 30%.<sup>(232)</sup>

A prevalência estimada do genótipo positivo numa população caucasiana portuguesa reabilitada com implantes dentários (155 doentes) é de 33,5%.<sup>(272)</sup> Nessa mesma população, a frequência do alelo 2 do gene *IL1A*-889 e do *IL1B*-3953 é de 44,5% e 37,4% respetivamente.<sup>(272)</sup> Em Espanha, um estudo dos mesmos polimorfismos apresentou um valor de prevalência de 43% numa população de pacientes de consulta de periodontologia numa clínica privada.<sup>(286)</sup> Outro estudo de prevalência equivalente, numa população hispânica de uma clínica privada em manutenção periodontal referenciou valores de 26%.<sup>(287, 288)</sup> Na população francesa está descrita uma prevalência de 36% de genótipos positivos para a interleucina-1, numa amostra de pacientes não tratados do ponto de vista periodontal.<sup>(289)</sup> Lang e seus colaboradores apresentaram uma prevalência 35,3% do genótipo positivo para a IL1 numa população Suíça, da Universidade de Berna, em fase de manutenção periodontal.<sup>(290)</sup> Em outras populações europeias reabilitadas com implantes dentários, foram encontradas prevalências semelhantes às de Kornmann e seus colaboradores.<sup>(167, 232-235, 262, 268, 277)</sup> Numa amostra de pacientes da Nova Zelândia o genótipo de risco da IL1 estava presente em 34,8% de uma população controle<sup>(291)</sup> e na população australiana encontra-se descrita uma prevalência de 38,9% do haplótipo positivo para a IL1.<sup>(292)</sup>

Todos estes estudos referem uma prevalência média de 30 a 40%, e foram efetuados em populações com doença periodontal ou peri-implantar, mesmo que em fase de manutenção.

A frequência do genótipo positivo numa população caucasiana sueca, com e sem doença periodontal, é ligeiramente superior com valor de 42,9%.<sup>(267)</sup>

Na população grega estão publicados valores elevados do genótipo composto para a interleucina-1,<sup>(293)</sup> pelo que, segundo estes autores, os polimorfismos deste genótipo não devem ser válidos para estabelecimento de risco de doença periodontal para a população grega. Drożdżik e colaboradores<sup>(294)</sup> estudaram

apenas o polimorfismo do gene *IL1B* numa população polaca e concluíram que este que se encontrava presente em 40,3% de pacientes saudáveis do ponto de vista periodontal.

Num grupo controle de pacientes afro-americanos, sem patologia periodontal, foi efetuado o teste genético de pesquisa dos polimorfismos para a *IL1*, e verificou-se uma prevalência de genótipo positivo de 14%.<sup>(295)</sup>

Já a população asiática parece apresentar características muito específicas com valores bastante mais baixos de prevalência dos referidos polimorfismos.<sup>(261, 296, 297)</sup> Numa população chino-americana, Armitage e seus colaboradores<sup>(261)</sup> apresentaram valores de prevalência de 2,3% e, numa população tailandesa, Anusaksathien e seus colegas de trabalho apresentaram valores de genótipo *IL1* positivo de 1,6%.<sup>(297)</sup> Zhang e seus colaboradores referiram que a população chinesa apresentava uma prevalência muito baixa do alelo 2 dos genes que controlam a interleucina-1.<sup>(296)</sup> Uma vez que a prevalência da doença periodontal na China não é baixa, nesta população poderá existir outro polimorfismo, relacionado com a doença periodontal.

Verifica-se assim que a frequência de um polimorfismo pode variar dependendo do grupo étnico (p.ex. japoneses vs chilenos).<sup>(261, 295, 298, 299)</sup> Estudos em chino-americanos e afro-americanos respetivamente, não resultaram em dados úteis porque o genótipo composto de *IL1* é pouco frequente nessas populações. Na América do Sul, a prevalência deste genótipo da interleucina-1 ronda os 25%, mais baixa do que a relatada para os europeus (30-40%) e norte-americanos (48%).

Relativamente ao polimorfismo *VNTR* do gene *IL1RN*, a frequência individual dos alelos varia entre as diferentes populações geográficas e étnicas, mas o alelo 1 (4 repetições) tem sido reportado mais comum do que o alelo 2 (2 repetições).<sup>(238, 280)</sup> Os alelos 3, 4 e 5, correspondentes a 3, 5 e 6 repetições, foram descritos em menos de 1% das populações.<sup>(280)</sup> Nas populações estudadas até então, a maioria das pessoas é homozigótica para o alelo 1 ou heterozigótica \*1/\*2. A prevalência de homozigóticos 2/2 é tipicamente menor que 10%. Na raça negra, africanos e afro-americanos, esta mesma prevalência é descrita como consideravelmente inferior à população branca.<sup>(300, 301)</sup>

Numa população nórdica (sueca) a prevalência do alelo 2 *IL1RN* foi 33% no

grupo controlo saudável, o que está em concordância com relatos prévios em populações periodontalmente saudáveis de origem caucasiana.<sup>(167, 264)</sup> Em comparação com a *carriage rate* do alelo 2 do gene *IL1RN* em pacientes periodontais adultos e caucasianos (36% e 46%),<sup>(264, 268)</sup> os pacientes com peri-implantite eram mais frequentemente portadores do alelo 2.<sup>(167)</sup>

Os estudos realizados na população brasileira apresentaram valores de prevalência do genótipo 2/2 do VNTR do gene *IL1RN* entre os 5,8 e os 12% nos grupos controlo e entre os 10,8 e os 23% no grupo dos doentes.<sup>(233, 238)</sup>

## 6. Objetivos

Esta investigação pretende contribuir para o estudo das complicações biológicas associadas a reabilitações orais com sobredentaduras implanto-suportadas.

Foram definidos os seguintes objetivos para a investigação:

- Determinar a prevalência das complicações biológicas e das diversas apresentações clínicas em indivíduos reabilitados com sobredentaduras implanto-suportadas;
- Estudar as características das sobredentaduras implanto-suportadas e pesquisar relações com as complicações biológicas peri-implantares;
- Determinar a prevalência dos polimorfismos da interleucina-1 nos genes *IL1A* (posição -889), *IL1B* (posição +3953) e *IL1RN* (VNTR), numa amostra de indivíduos caucasianos reabilitados com sobredentaduras sobre implantes dentários;
- Estudar a influência dos polimorfismos genéticos da interleucina-1, na perda de implantes e na globalidade da patologia peri-implantar, e correlacionar a severidade da complicação com os diferentes alelos e genótipos;
- Relacionar a presença ou ausência de determinadas espécies bacterianas periodonto-patogénicas no sulco peri-implantar com as diversas apresentações clínicas da doença peri-implantar;



- Equacionar a possível relação entre os alelos e os genótipos da interleucina-1 e a presença ou ausência de determinadas espécies bacterianas periodonto-patogénicas no sulco peri-implantar;
- Criar previsibilidade para o sucesso ou complicação biológica da reabilitação oral com sobredentaduras implanto-suportadas.



CAPÍTULO II

## **MATERIAL E MÉTODOS**



## **1. Amostra**

### **1.1. População**

Este estudo foi efetuado numa população-alvo composta por pacientes da região norte de Portugal, caucasianos, reabilitados com sobredentaduras orais implanto-suportadas. Os participantes foram recrutados na consulta da Especialização e do Mestrado em Reabilitação Oral da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (FMDUP), no período decorrido entre setembro de 2012 e setembro de 2014.

### **1.2. Critérios de inclusão e exclusão no estudo**

Foram definidos como critérios de inclusão no estudo os seguintes: indivíduos adultos (maiores de 18 anos), de ambos os sexos, portadores de sobredentadura implanto-suportada, maxilar ou mandibular, em função há pelo menos 6 meses.

Caso se verificasse a perda de todos os implantes de suporte da referida reabilitação ou a substituição da prótese por uma restauração fixa, o indivíduo não seria incluído nesta investigação. Constituíram também critério de exclusão indivíduos com história de doença genética pessoal ou na família, e pacientes grávidas, em puerpério ou em amamentação. Nenhuma destas situações se verificou.

### 1.3. Caraterização do estudo

O estudo realizado apresenta cariz retrospectivo, observacional, e de prevalência.

A dimensão da amostra foi calculada tendo como base uma estimativa estatística, com intervalo de confiança a 95%, e um erro de 6,1% respeitando a prevalência descrita dos polimorfismos genéticos que controlam a produção de Interleucina-1 (IL1), presentes em várias populações caucasianas europeias<sup>(272, 289, 290)</sup> e a taxa de incidência de complicações biológicas dos implantes dentários.<sup>(4-6, 9, 54, 64, 272, 289, 290)</sup>

Respeitando os critérios de seleção anteriormente descritos, os doentes que se disponibilizaram para participar voluntariamente no estudo foram todos incluídos, com vista ao recrutamento do maior número possível de indivíduos.

Assim, esta investigação foi efetuada numa amostra composta por 58 pacientes portugueses, caucasianos, reabilitados com sobredentaduras orais implanto-suportadas.

Após a observação de todos os participantes, a amostra foi dividida em dois grupos:

Grupo I (complicação) – participantes reabilitados com sobredentaduras orais em que um ou mais implantes dentários apresentaram complicação biológica peri-implantar;

Grupo II (sucesso) – participantes reabilitados com sobredentaduras orais em que o(s) implante(s) dentário(s) não apresentaram qualquer complicação biológica, até ao momento da observação.

Os critérios utilizados para a definição de complicação biológica constituíram uma compilação de vários critérios de insucesso implantar descritos na literatura internacional de referência<sup>(4, 5, 64, 272, 289, 290)</sup>. As complicações biológicas implantares, presentes no momento da observação ou documentadas na história clínica, foram consideradas para a classificação de cada participante – grupo I ou grupo II. Incluem as seguintes situações ou entidades:

- sinais inflamatórios peri-implantares (eritema, supuração ou fístula),
- mobilidade,
- dor implantar,

- mucosite peri-implantar,
- peri-implantite,
- perda de implante dentário.

As complicações registadas referiram-se apenas aos implantes que suportavam as sobredentaduras em análise. Todos os outros eventuais implantes presentes na cavidade oral não foram considerados para este estudo.

#### **1.4. Consentimento informado e aspetos ético-legais**

Este projeto de investigação foi delineado seguindo as normativas legais patentes na Declaração de Helsínquia e no Protocolo Adicional à Convenção dos Direitos do Homem e Biomedicina, relativo à Investigação Biomédica (Protocolo de Estrasburgo de 2005).

O estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (FMDUP) a 2 de dezembro de 2011 (Anexo I).

Cada indivíduo recebeu um documento impresso com toda a informação relativa ao projeto de investigação, que incluía esclarecimentos sobre conteúdo, finalidade, objetivos, procedimentos, eventuais riscos, resultados esperados, participação e/ou desistência espontânea, confidencialidade e contactos do investigador principal e das suas orientadora e coorientadora. Após os esclarecimentos verbais, e caso o indivíduo concordasse, a sua participação no estudo era formalizada com a assinatura, em duplicado, do documento “Informação ao participante” (Anexo II) e de dois exemplares do documento “Consentimento informado” (Anexo III). Depois destas formalidades ético-legais, seguia-se a recolha de informações clínicas e de material biológico.

Foi recolhido o material biológico da cavidade oral de todos os participantes, composto por células epiteliais descamativas da mucosa jugal e por fluido crevicular peri-implantar. O ADN extraído do referido material biológico foi, posteriormente, destruído ou anonimizado irreversivelmente. Todos os procedimentos foram efetuados de acordo com o disposto pela Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro (Diário da República n.º 18, série I-A) referente a Informação Genética Pessoal e Informação de Saúde.

### **1.5. Condições do exame dos participantes**

Os indivíduos que participaram no estudo foram observados nas instalações da clínica da FMDUP, em que todo o equipamento e material necessários para a realização da investigação estavam disponíveis.

Após explicação detalhada do estudo, seguiu-se a recolha de dados, a qual foi executada pela investigadora responsável. Para reduzir ao mínimo possível os erros intra-examinador, assim como para avaliar a aplicabilidade do questionário, estandardizar os critérios a utilizar, e testar os procedimentos de recolha de material biológico, efetuou-se um estudo prévio com 10 indivíduos, com e sem complicação biológica peri-implantar. Os mesmos indivíduos foram revistos posteriormente e as diferenças intra-examinador relativas aos parâmetros estudados, nomeadamente ao diagnóstico clínico de complicação implantar, foram inferiores a 10%, o que se enquadra nos critérios definidos pela OMS.<sup>(306)</sup>

Para além disso, as radiografias de todos os participantes foram observados por 2 observadores, de forma independente e duplamente cega. O diagnóstico do participante e do grau de complicação foi concordante em 53 dos 58 casos (91,4%). Nos restantes 5 casos a discordância ocorreu apenas em relação ao grau de complicação existente. Nestes, foi efetuado, de forma cega, nova observação, pelos mesmos examinadores, tendo-se mantido a discordância em apenas 3 casos, nos quais se optou pela classificação menos desfavorável da complicação biológica.

## **2. Métodos e critérios utilizados na recolha de dados**

O procedimento utilizado na recolha de dados foi o mesmo para todos os indivíduos da amostra, independentemente de apresentarem ou não complicação biológica. O ficheiro de participação no estudo foi previamente preparado, respeitando o aprovado pela Comissão de Ética da FMDUP.

Após informação verbal e escrita das características da investigação e consequente pedido de autorização, a participação do indivíduo era formalizada



através da assinatura dos documentos “Informação ao Participante” e “Consentimento informado” (Figura II.1).

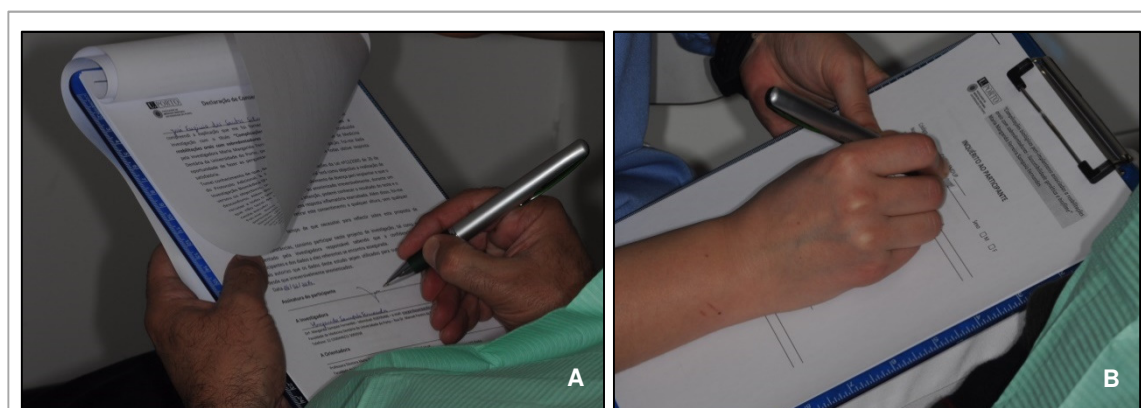


Figura II.1 – Assinatura dos documentos pelo participante (A) e preenchimento do inquérito (B).

Em cada participante, o protocolo de investigação incluiu os seguintes passos:

## 2.1. Questionário

No preenchimento do documento “Inquérito ao Participante” (Anexo IV), todas as questões deveriam ser respondidas, com registo de pormenores potencialmente relevantes.

Cada participante respondeu a um questionário estruturado, através do qual obtivemos informação acerca de diversos parâmetros, que agrupamos da seguinte forma:

### 2.1.1. Identificação dos participantes

Os dados pessoais recolhidos incluíram número do processo, nome completo, naturalidade e contactos (telefone/email). Estes dados foram registados separadamente, e introduzidos numa base de dados elaborada para esse efeito, com recodificação anonimizada de cada processo, para garantir a sua

confidencialidade. A esta informação só teve acesso a investigadora principal. Também foi registada a data de observação do participante.

### **2.1.2. Aspetos de ordem demográfica e social**

Foram inquiridas questões gerais referentes a aspetos de ordem demográfica e social dos participantes, dados pessoais (sexo e data de nascimento), nível de escolaridade e atividade profissional.

Idade – Foram anotadas a idade e a data de nascimento.

Sexo – Registou-se o sexo de cada indivíduo (masculino ou feminino).

Nível de escolaridade – Considerava-se a inexistência de estudos ou o nível mais alto concluído, distinguindo-se as seguintes classes: nível básico, 9º ano, 12º ano, licenciatura ou equivalente, mestrado ou doutoramento.

Atividade profissional – Registava-se a profissão exercida pelo participante, segundo a Classificação Portuguesa das Profissões.<sup>(307)</sup>

### **2.1.3. História clínica**

A história clínica incluía questões referentes a história médica e dentária.

Foram registadas as eventuais doenças ou patologias atuais do participante, que o obrigassem a cuidados médicos regulares. Para a codificação das mesmas, adotou-se a classificação internacional das doenças proposta pela OMS.<sup>(308)</sup>

Relativamente à medicação, registaram-se todos os medicamentos que os inquiridos, tomavam com regularidade no momento da observação. Anotavam-se os fármacos utilizados especificamente (nomes comerciais ou dos princípios ativos) e codificavam-se de acordo com o Prontuário Terapêutico publicado pelo Infarmed.<sup>(309)</sup>

No que concerne ao item endocrinologia, foram consideradas todas as descritas e referidas pelo paciente. Caso se verificasse a presença de patologias como *Diabetes mellitus* e/ou osteoporose, foi registado o tipo e o grau, respetivamente. No caso de participante do sexo feminino, registaram-se também dados acerca da administração de anticoncetivos orais e do período do climatério

(menopausa e recurso a terapia hormonal de substituição).

Registaram-se ainda as doenças neoplásicas do indivíduo, atuais ou passadas, assim como informação acerca da realização ou não de tratamentos de quimioterapia e radioterapia.

Relativamente à história dentária, foram registados os motivos que conduziram à perda dentária referidos pelo indivíduo (tais como, cárie, infeção, mobilidade ou outros), e foi anotado o uso ou não de alguma prótese dentária antes da cirurgia de colocação dos implantes.

#### **2.1.4. Características comportamentais**

As características comportamentais referiam-se a questões relacionadas com toxicofilias (hábitos tabágicos e alcoólicos), e hábitos de higiene oral e higiene da prótese.

O participante foi inquirido acerca do hábito tabágico no momento da realização do inquérito, no passado (decorridos cinco anos pregressos) e na semana após a colocação dos implantes em avaliação. O hábito tabágico foi categorizado em “Não fumador”, “Fumador leve” (menos de 20 cigarros por dia), “Fumador pesado” (mais de 20 cigarros por dia),<sup>(216, 234, 272)</sup> e “Fumador com abstinência” (fumador que fez abstinência apenas na semana pós-cirurgia).

O consumo de álcool foi registado em 3 categorias: vinho, cerveja e bebidas brancas. Para cada uma das categorias, foi registada a quantidade e a frequência de ingestão. As unidades de medida usadas foram o copo e o litro; a frequência foi avaliada em diária, semanal, mensal e anual.<sup>(231)</sup> O participante foi inquirido acerca do hábito alcoólico no momento da observação e também na semana após cirurgia de colocação dos implantes.

No que diz respeito aos hábitos de higiene oral e da prótese dentária, foram registadas as respostas às questões “Quantas vezes por dia escova os dentes, a mucosa e a supraestrutura?”, e “Quais os instrumentos que usa na sua higiene oral?” (opção múltipla de resposta: escova dentária manual, escova elétrica, fio dentário, *implant floss*, escovilhões interdentários, colutórios, jato de água) e “Quais os instrumentos que usa na higienização da sua prótese?” (opção múltipla

de resposta: escova dentária, escova para prótese, pastilha ou spray desinfetante, entre outros).

### **2.2. Recolha de informação clínica**

Para o preenchimento da “Ficha de Recolha de Dados” (Anexo V), a informação foi recolhida dos exames clínico (à data da observação) e radiográfico, assim como do ficheiro clínico do indivíduo. No caso de o participante ser portador de 2 sobredentaduras implanto-suportadas, uma maxilar e outra mandibular, foram preenchidos 2 exemplares da “Ficha de Recolha de Dados”, um para cada prótese. É de salientar que a unidade amostral considerada na avaliação da informação genética foi sempre o indivíduo mas, na avaliação protética realizada paralelamente, a unidade amostral considerada foi a sobredentadura.

A recolha de dados clínicos incluiu o exame oral e protético, o exame clínico peri-implantar, a avaliação oclusal, o registo de complicações protéticas, a análise da condição oral geral, e a avaliação radiográfica. Outras informações provenientes do ficheiro clínico do participante foram consideradas no registo de todos os dados relevantes para o estudo.

#### **2.2.1. Avaliação dentária e protética**

Cada sobredentadura sobre implantes em estudo foi avaliada e classificada quanto à localização (maxilar/mandibular), à extensão (total/parcial) e quanto ao sistema de retenção (barra, bola, barra fresada, *Locator*<sup>®</sup>, ou outro).

A arcada antagonista, oposta a cada sobredentadura, foi avaliada relativamente à presença de dentes naturais, prótese fixa sobre dentes naturais, prótese fixa sobre implantes, prótese removível, sobredentadura sobre dentes naturais, sobredentadura sobre implantes ou qualquer outra combinação destes parâmetros.

Foi adicionalmente preenchido um odontograma. Os dentes naturais remanescentes foram classificados em sãos, cariados, obturados e ausentes, segundo os critérios propostos pela OMS.<sup>(306)</sup> Os implantes de suporte de cada

sobredentadura analisada foram localizados, de acordo com a classificação dentária da FDI (ISO-3950).<sup>(310)</sup>

Foram ainda avaliadas as perdas dentárias e analisadas as zonas de contacto oclusais existentes, procedendo-se à Classificação de *Eichner* (ver Anexo V).<sup>(311)</sup> É de referir que, neste estudo, as pontes fixas parciais e totais presentes na cavidade oral foram consideradas como dentição presente ou zona de possível contacto nesta classificação.

### **2.2.2. Avaliação implantar**

Após o registo do número de implantes de suporte da sobredentadura, foi selecionado o “pior implante” para a análise molecular microbiana, com base na inspeção clínica e radiográfica. Esse implante seria o que apresentava sinais inflamatórios peri-implantares mais exuberantes (eritema, hipertrofia, fistula, mobilidade ou dor) e/ou maior perda óssea radiográfica. Em caso de dúvida, foi escolhido o implante localizado mais posteriormente no maxilar superior ou inferior.

A ortopantomografia foi o exame radiográfico selecionado para avaliação da perda óssea, sendo analisada a última ortopantomografia de controlo dos implantes (desde que realizada há menos de 6 meses), em comparação com radiografias anteriores constantes no processo clínico do indivíduo.

Previamente à sondagem dos tecidos peri-implantares, foram recolhidas as amostras biológicas da mucosa jugal e do sulco peri-implantar (tal como se descreve no ponto 2.3. – Recolha das amostras biológicas).

A avaliação da condição biológica dos tecidos de suporte da sobredentadura realizou-se com recurso à sonda periodontal *Williams* (Hu-Friedy®, USA) e baseou-se nos seguintes parâmetros de diagnóstico: índice de placa modificado (IPm),<sup>(150)</sup> eritema, supuração, fístula, mobilidade e dor, índice de hemorragia à sondagem modificado (IHSm),<sup>(350)</sup> profundidade de sondagem (PS), mucosa queratinizada (MQ), metal do implante visível.

Cada implante foi classificado em sucesso (grupo II), ou complicação biológica (grupo I) de acordo com os critérios anteriormente referidos. Mais

especificamente:

Sucesso – Quando não se observou nenhum sinal inflamatório de doença (IHSm=0, eritema, supuração, fístula, mobilidade ou dor) ou perda óssea radiográfica. A profundidade de sondagem era igual ou inferior a 4mm.

Complicação biológica – Quando se observou eritema, supuração, fístula, mobilidade, dor, mucosite, peri-implantite, ou perda do implante dentário.

Foram considerados os seguintes critérios para cada complicação:

- Eritema – Situações com vermelhidão dos tecidos peri-implantares.
- Supuração ou fístula – Condição peri-implantar com exsudado purulento, acompanhada ou não de trajeto mucoso.
- Mobilidade – Quando o implante apresentava mobilidade evidente.
- Dor implantar – Sempre que se registou sensação dolorosa, ao toque ou à inspeção clínica.
- Mucosite peri-implantar – Quando estavam presentes um ou mais sinais inflamatórios peri-implantares, embora sem sinais radiográficos de perda óssea.
- Peri-implantite – Quando estavam presentes um ou mais sinais inflamatórios peri-implantares, e havia sinais radiográficos de perda óssea, comparativamente com a radiografia da data de colocação da sobredentadura.
- Perda do implante – Quando algum implante foi perdido, quer fosse antes (perda precoce) ou após (perda tardia) a colocação da sobredentadura em função.

Do ficheiro clínico dos participantes foram ainda recolhidos os seguintes dados:

- Número de implantes colocados inicialmente, com vista à reabilitação oral com sobredentadura;
- Data da colocação dos implantes;
- Tipo de cirurgia (simples/com enxerto ósseo e/ou biomateriais);
- Técnica implantar (implantes submergidos/implantes não submergidos);
- Comportamento protético pós-cirúrgico (no período entre a cirurgia de inserção de implantes até à colocação de sobredentadura, se o paciente esteve

com ou sem prótese, sobre a mucosa ou sobre parafusos de cicatrização);

- Data de colocação da sobredentadura;
- Implantes perdidos (número, data da perda, anteriormente ou posteriormente à colocação da prótese sobre implantes, localização dos implantes perdidos, presença de implantes recolocados no local do insucesso);
- Características dos implantes (marca comercial, diâmetro, comprimento, tipo de superfície).

### **2.2.3. Avaliação da oclusão**

No momento da observação de cada participante, foram avaliados diversos parâmetros oclusais. Destes, a maioria foi avaliada clinicamente por inspeção visual, nomeadamente: relação intermaxilar sagital (classe I, classe II, classe III de Angle); mordida cruzada posterior (direita, esquerda, bilateral, parcial, total); mordida cruzada anterior (parcial, total); mordida aberta; mobilidade dentária (horizontal, vertical); facetas de desgaste dentário; desdentação maxilar e mandibular (unitária, total, parcial).

A avaliação do parâmetro presença de interferências oclusais evidentes foi efetuada com auxílio de papel articular (Hanel Articulating Paper, Coltene Whaledent®). A oclusão sobre os implantes foi assim avaliada e classificada em correta, quando os contactos oclusais se verificavam em todas as zonas anteriores e posteriores; em regular, quando os contactos existiam mas não uniformemente distribuídos, e em incorreta, quando existiam zonas de inoclusão e sinais evidentes de desequilíbrio oclusal.

Por fim, a presença de bruxismo foi questionada ao indivíduo, assim como o tipo de mastigação (unilateral ou bilateral).

### **2.2.4. Complicações das sobredentaduras**

A ocorrência de complicações das sobredentaduras foi registada, considerando tanto as presentes no momento da observação como no passado (dados do ficheiro clínico). Para além das complicações biológicas associadas a

cada sobredentadura, registaram-se as seguintes complicações protéticas e mecânicas: fratura da infraestrutura metálica (pilar independente ou barra); hipertrofia gengival, definido como aumento anormal de volume da gengiva em contacto com a sobredentadura; lesões dos tecidos moles, motivadas pela prótese removível; reajustes ou rebasamentos da prótese; desajustes oclusais; necessidade de substituição da prótese ou confecção de prótese nova; perda ou substituição dos retentores (*attachments*); desaperto ou fratura de parafusos.

Após análise do ficheiro clínico do participante foi registado o número total de consultas motivadas pela manutenção protética da sobredentadura sobre implantes.

### **2.2.5. Avaliação da higiene oral**

A higiene oral foi classificada como boa, regular ou má. Os critérios que seguimos basearam-se na presença de detritos nas superfícies dentárias e implantares, e nos sinais inflamatórios gengivais, essencialmente eritema e hemorragia. Assim, a higiene oral era classificada da seguinte forma:

- Boa higiene, se não eram visíveis cálculos nem detritos e se não eram detetados sinais de inflamação.
- Higiene regular, se estavam presentes cálculos e/ou detritos alimentares em superfícies específicas e pontuais da cavidade oral.
- Má higiene, se estavam presentes cálculos e/ou detritos em quantidade superior à anteriormente descrita, sendo que coexistiam sinais evidentes de inflamação gengival.

### **2.2.6. Avaliação da higiene da prótese dentária**

Quando retiradas da boca, as sobredentaduras eram passadas por água corrente e registada a existência de placa bacteriana visível, segundo o critério seguido por Vigild.<sup>(312)</sup> As próteses eram então classificadas como tendo:

- Boa higiene, se não apresentavam placa bacteriana visível.
- Higiene regular, se apresentavam acumulação moderada de placa



bacteriana visível.

- Má higiene, se apresentavam placa bacteriana visível em quantidade muito elevada.

### **2.2.7. Avaliação da patologia da mucosa oral**

Registaram-se todas as lesões orais observadas e ainda as constantes no ficheiro clínico do participante. Recorremos aos códigos de classificação de patologia oral e perioral da OMS, utilizada por Axéll.<sup>(313)</sup> Registamos também o tratamento efetuado em cada situação.

### **2.2.8. Avaliação do biótipo gengival**

O biótipo gengival foi classificado segundo a quantidade de gengiva aderida (GA) dos dentes remanescentes. Assim, consideraram-se as seguintes classes: fino, quando a GA era inferior a 2mm e a sonda era translúcida através da gengiva marginal livre; normal quando a GA era de 2mm; e espesso, quando a quantidade de GA era superior a 2mm e a sonda não era visível.<sup>(314, 315)</sup>

Caso o indivíduo fosse desdentado total, a quantidade de mucosa queratinizada circundante dos implantes era o parâmetro utilizado.

### **2.2.9. Avaliação radiográfica**

Posteriormente ao momento de observação clínica, todas as ortopantomografias ou radiografias periapicais disponíveis foram analisadas para deteção de possíveis alterações, tais como: desajuste da estrutura de conexão; perda óssea localizada ou generalizada; dentes ou raízes retidas; imagens sugestivas de quistos ou tumores; implantes fraturados; parafusos implantares fraturados; bolsas periodontais; bolsas peri-implantares; supraestruturas implantares fraturadas; lesões dentárias periapicais (lesão radiolúcida na região apical de um dente natural); lesões implantares periapicais (lesão radiolúcida na região apical de um implante dentário); implantes perdidos; osteonecrose; ou outros.

### 2.3. Recolha de amostras biológicas

Previamente ao diagnóstico peri-implantar, e devido à possibilidade de hemorragia e alteração do biofilme subgengival (sondagem peri-implantar), foram recolhidas duas amostras biológicas. Os materiais utilizados em ambos os procedimentos podem observar-se na Figura II.2.



Figura II.2 – Material utilizado na recolha de material biológico: zaragatoas bucais estéreis, tubo *ependorf* e cones de papel devidamente esterilizados.

A primeira recolha, realizada através de esfregaço bucal, teve por objetivo o estudo do ADN do hospedeiro para pesquisa de 3 polimorfismos genéticos (genes *IL1A-889*, *IL1B+3953*, *IL1RN+2018*). Foi efetuada com recurso a zaragatoa bucal, estéril e descontaminada de ADN (FLOQSwabs™ COTAN Flock Technologies), fornecida pelo laboratório responsável pelo processamento das amostras (CGC Genetics / Centro de Genética Clínica S.A., Porto, Portugal). O material biológico foi obtido, preferencialmente, da mucosa jugal dos pacientes, de forma a recolher-se a maior e melhor qualidade de células epiteliais bucais descamativas para a posterior extração de ADN.

A segunda recolha, referente a uma colheita de fluido crevicular peri-implantar do implante previamente selecionado, teve como objetivo a identificação molecular de 4 espécies bacterianas periodonto-patogénicas (*Actinomyces actinomycetemcomitans* – A.a., *Bacteroides forsythus* – B.f., *Fusobacterium nucleatum* – F.n., *Porphyromonas gingivalis* – P.g.). Esta recolha foi efetuada com recurso a pontas de papel previamente esterilizadas e descontaminadas de ADN

(ISO30, DENTSPLY DETREY®, USA), em condições de isolamento relativo do campo operatório (rolos de algodão). Os cones de papel foram mantidos cerca de 1 minuto no sulco peri-implantar, em cada uma das faces do implante previamente selecionado. Posteriormente, foram colocados em tubos *ependorf* de 1,5ml (SARSTEDT, Alemanha), igualmente estéreis e descontaminados de ADN.

Para garantir uniformização na esterilização e descontaminação dos materiais de recolha, estes procedimentos foram realizados, em ciclos únicos (134°C, 30 minutos), em condições devidamente testadas e certificadas de esterilização, no autoclave da clínica da FMDUP (Figura II.3).



Figura II.3 – Autoclave da clínica da FMDUP (JSM, Portugal).

Durante as colheitas, o investigador usou os seguintes equipamentos de proteção individual: bata, máscara e luvas de látex. Os procedimentos exigiram rigor técnico para evitar a contaminação das amostras através de contacto dos instrumentos de recolha com outras superfícies. Quando tal ocorreu, a amostra foi rejeitada e todo o procedimento repetido. Na Figura II.4 é possível observar a recolha de ambas as amostras biológicas.

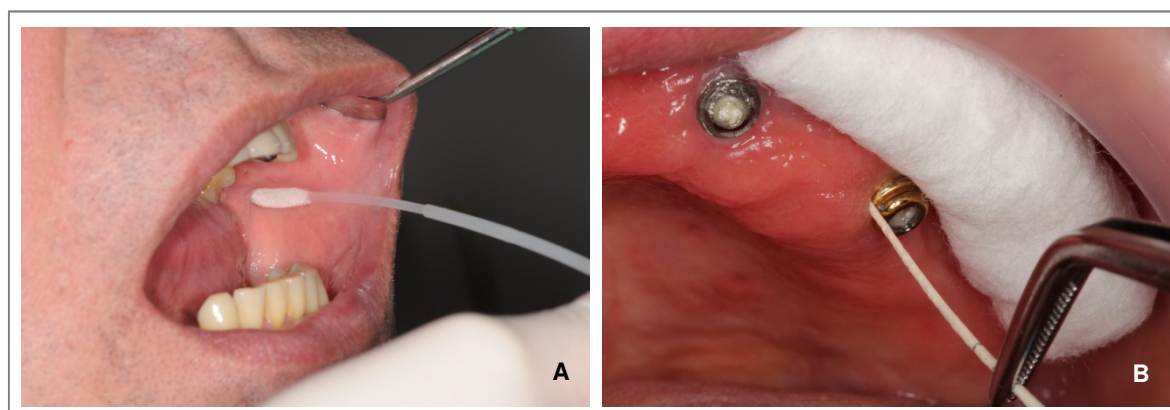


Figura II.4 – Recolha de material biológico: células descamativas por esfregaço bucal (A); fluido crevicular com recurso a pontas de papel (B).

O transporte das amostras para o laboratório foi devidamente assegurado, sendo que todas as amostras foram enviadas em envelope fechado, acondicionadas em mangas e identificadas segundo a codificação do investigador, e ainda com a informação de data e hora da recolha (Figura II.5). Estas informações foram também registadas na “Ficha de recolha de dados”. O transporte foi feito num prazo máximo de 24 horas, após a hora da colheita da amostra biológica, sendo mantidas em tubo de armazenamento específico, fornecido pelo referido laboratório, a uma temperatura de 18°C.

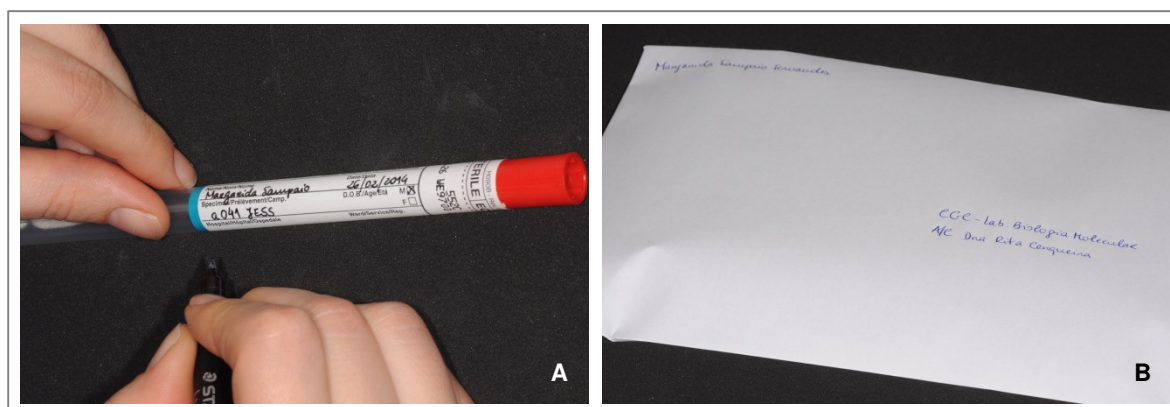


Figura II.5 – Preenchimento dos dados no rótulo da zaragatoa (A). Envelope preparado para o transporte para o laboratório responsável pelo processamento das amostras (B).

### 3. Metodologia laboratorial

O processamento laboratorial das amostras biológicas foi efetuado no Laboratório de Diagnóstico Molecular do *CGC Genetics* / Centro de Genética Clínica S.A. (Rua Sá da Bandeira, 706 - 1º, 4000-432 Porto, Portugal), o qual possui certificação para a qualidade por diversas entidades credíveis e reconhecidas (*United Kingdom National External Quality Assessment Scheme in Clinical Cytogenetics*, desde 1995; Grupo Espanhol e Português – *International Society of Forensic Genetics*, desde 1997; Controle de Qualidade da *Asociación Española de Diagnóstico Prenatal*, desde 2001; *European Molecular Biology Quality Network*, desde 2002; *Quality Control for Molecular Diagnosis*, desde 2003; *Cystic Fibrosis European Network* desde 2004, Certificação de Qualidade pela norma ISO 9001, desde 2004; *Cytogenetic European Quality Assessment*, desde 2006; *Clinical Laboratory Improvement Amendments – CLIA*, desde 2007; *Fetal Medicine Foundation*, desde 2008; *State of California – Clinical Laboratory License*, e Certificação IDI pela norma 4457 - Sistema de Gestão da Investigação, Desenvolvimento e Inovação, desde 2009).

Uma vez presentes no laboratório, as amostras foram codificadas internamente (ID – *Internal Denomination*) e toda a informação registada na requisição foi inserida na base de dados do laboratório, sendo cada amostra anonimizada.

As duas amostras foram recolhidas e processadas separadamente, tal como anteriormente referido. A amostra de células escamosas da mucosa oral foi utilizada para a pesquisa de polimorfismos nos genes *IL1A*, *IL1B* e *IL1RN*; e a amostra de fluido peri-implantar foi processada para identificação molecular das bactérias periodonto-patogénicas. Embora com as diferenças inerentes aos objetivos dos testes, em ambos os casos se recorreu à tecnologia PCR (*Polymerase Chain Reaction*), com visualização final dos fragmentos por eletroforese em gel.

O protocolo foi realizado no *CGC Genetics*, com recurso aos procedimentos mais adequados para cada um dos testes efetuados. Todos os materiais e reagentes necessários para cada etapa laboratorial foram fornecidos pelo próprio laboratório. Também foram utilizados equipamentos de rotina em genética

molecular, assim como material de laboratório considerado básico, o que se resumiu a:


- Água Ultraspec (BioTecX<sup>®</sup>; Fornecedor: Iberlab & Imunoreage, Portugal)
- Luvas de nitrilo descartáveis (Sofdan<sup>®</sup>; Fornecedor: Cito+Cell, Portugal)
- Pipetas ajustáveis para 10, 20, 200 e 1000µl (Gilson<sup>®</sup>, Middleton, USA)
- Vortex (Heidolph<sup>®</sup> Reax top, Alemanha)
- Termociclador (Biometra T Professional Gradient, Goettingen, Alemanha)
- Centrifugadora MiniSpin plus<sup>®</sup> (Eppendorf AG, Hamburgo, Alemanha).

A primeira etapa de todo o processamento laboratorial, comum a ambas as amostras, foi a extração do ADN das amostras, seguida da amplificação desse mesmo ADN. De seguida apresentam-se descritos todos os protocolos utilizados e estabelecidos pelo laboratório responsável.

### 3.1. Isolamento do ADN

O isolamento do ADN das amostras dos participantes foi efetuado por dois métodos:

- a. Extração em equipamento automatizado: QIAasymphony (QIAGEN<sup>®</sup>) (Figura II.6) com recurso ao *QIAasymphony DNA Mini Kit* (QIAGEN, Alemanha) e de acordo com as instruções do fabricante.



QIAasymphony DNA Kits	Mini (192)	Midi (96)
Catalog no.	931236	931255
Number of preps	192	96*
Reagent Cartridge <sup>††</sup>	2	2
Enzyme Rack	2	2
Piercing Lid	2	2
Buffer ATE <sup>‡</sup>	20 ml	20 ml
Reuse Seal Set <sup>§</sup>	2	2
Handbook	1	1

\* For 96 x 1000 µl preps or 144 x 400 µl preps.  
<sup>†</sup> Contains guanidine salts. Not compatible with disinfectants containing bleach. See page 7 for safety information.  
<sup>‡</sup> Contains sodium azide as a preservative.  
<sup>§</sup> A Reuse Seal Set contains 8 Reuse Seal Strips.

Figura II.6 – Equipamento de extração automática de ADN e composição do kit utilizado.

b. Extração manual, com auxílio do vórtex e da centrífugadora (Figura II.7), segundo o seguinte protocolo:

1. Num tubo *ependorf* de 1,5ml, eluir a zaragatoa numa mistura de 360µl *Cell Lysis Solution* (QIAGEN®) e adicionar 40µl de Proteinase K (QIAGEN®);
2. Incubar, no mínimo, durante 30 minutos a 56°C;
3. Juntar 100µl de *Protein Precipitation Solution* (Citogene, Curitiba, Brasil) e colocar no frio durante 5 minutos;
4. Agitar no vórtex e centrifugar durante 4 minutos a 12500 ( $\pm$ 500) rpm (rotações por minuto);
5. Transferir o sobrenadante para um novo *ependorf* e adicionar 300µl de Isopropanol (Merck, Portugal) a 100% e 0,5µl de *Glycogen Solution* (Citogene, Curitiba, Brasil);
6. Inverter o tubo aproximadamente 50 vezes, com movimentos suaves, para precipitar o ADN;
7. Centrifugar 3 minutos a 12500 ( $\pm$ 500) rpm;
8. Rejeitar o sobrenadante cuidadosamente para não perder o *pellet* de ADN. Adicionar 500µl de Etanol (Panreac, Alemanha) a 70%;
9. Inverter o tubo aproximadamente 25 vezes de forma a lavar o *pellet* de ADN.
10. Centrifugar 1 minuto a 12500 ( $\pm$ 500) rpm;
11. Rejeitar com muito cuidado o sobrenadante pois o *pellet* pode estar solto;
12. Deixar o tubo secar na câmara de fluxo laminar durante 30 minutos a 1 hora;
13. Adicionar 20µl de *DNA Hydration Solution* (Citogene, Curitiba, Brasil);
14. Colocar na placa térmica/banho térmico até ao *pellet* de ADN deixar de ser visível e se obter uma solução homogénea;
15. Deixar a amostra atingir a temperatura ambiente, guardar na caixa respetiva a 4°C até utilizar ou, para um armazenamento mais prolongado, colocar a -20°C.



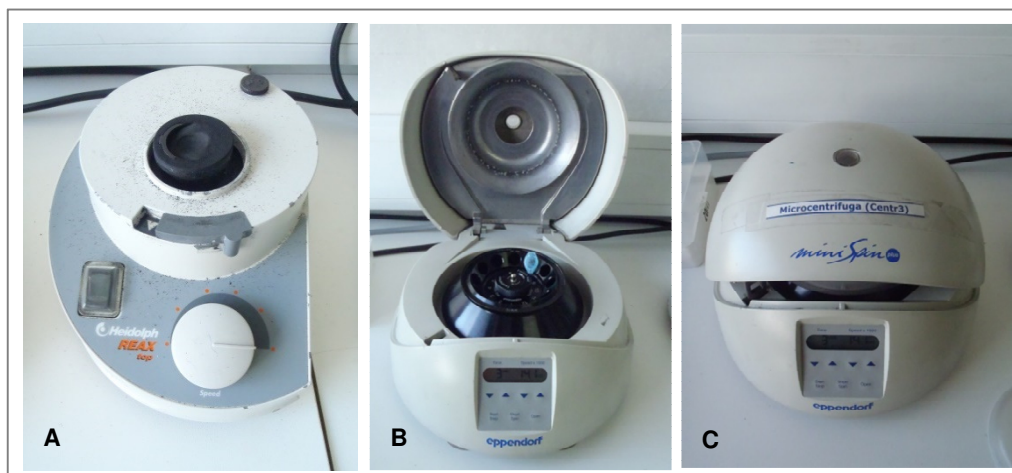


Figura II.7 – Equipamentos utilizados para a extração do ADN das amostras: vortex (A) e centrifugadora (B/C).

### 3.2. Amplificação do ADN

Após a extração de ADN, foi efetuada a amplificação do mesmo, recorrendo a um conjunto de reagentes PCR – *Platinum PCR Supermix 96* (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA, USA; Fornecedor: Alfagene) e ao termociclador (Figura II.8) para além do material básico laboratorial de genética molecular.

As misturas de amplificação foram efetuadas numa “zona limpa” (livre de ADN), tendo sido a amostra de ADN adicionada numa área separada. Cada mistura de amplificação deveria ser de 24,5µl, composta por: 22,5µl de *Platinum PCR Supermix* e 2µl da mistura de cada *Primer* (*forward* + *reverse*). Adicionaram-se 2µl (20-100ng) da amostra de ADN à mistura de amplificação, levando a um volume final de 26,5µl.

Foram determinadas previamente o número de amostras a ser amplificadas (número de amostras a ser analisadas) e os controlos de reação, devendo ser usados dois controlos - um positivo e um negativo. Uma amostra de controlo negativo continha 2µl de água em vez da solução de ADN, e uma amostra de controlo positivo continha 2µl da solução de ADN de controlo.

Preparou-se uma “*master mix*”, contendo todos os reagentes exceto a solução de ADN, misturando-se bem, sem usar o vortex.



No termociclador (Figura II.8), o programa de amplificação consistiu em:

1. 10 minutos, 94°C, 1 ciclo;
2. 15 segundos, 94°C;
3. 30 minutos, 55°C;
4. 1 minuto 72°C;
5. 10 minutos 72°C;
6. Aproximadamente 10°C, em que do ponto 2 ao 4 decorreram 35 ciclos.

Os produtos de amplificação foram também armazenados a +4°C ou a -20°C.



Figura II.8 – Termociclador Biometra®.

### 3.3. Análise genética

#### 3.3.1. Polimorfismos nos genes da família da interleucina-1

Os polimorfismos nos genes *IL1A* (posição -889, na região promotora) e *IL1B* (posição +3953, no quinto exão) – *SNPs* (*Single Nucleotide Polymorphisms*), que ocorrem devido à troca de uma citosina por uma timina num único par de bases – foram detetados pelo método de *PCR-RFLP* (*Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism*).

O polimorfismo no intrão 2 do gene *IL1RN* – *VNTR* (*Variable Number of Tandem Repeat*) – foi detetado através da presença de repetições de uma sequência de 86pb por *PCR* (*Polymerase Chain Reaction*).

### 3.3.1.1. Polimorfismos nos genes *IL1A*-889 e *IL1B*+3953

A análise de RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*), na generalidade traduzido como “Polimorfismo no Comprimento do Fragmento de Restrição” foi a técnica de genética molecular usada para a deteção dos polimorfismos nos genes e respetivas posições: *IL1A* -889 e *IL1B* +3953. Esta técnica envolve fragmentação de uma amostra de ADN por uma enzima de restrição, que corta o ADN em pontos específicos, para estudo de determinadas sequências. Essa sequência de reconhecimento é específica de cada enzima ou grupo de enzimas (isosquizómeros) e tem a característica de ser palindrômica, ou seja, ser simétrica nas duas cadeias de ADN. A utilização dessa capacidade e especificidade de corte foi descrita por Saiki *et al.*<sup>(316)</sup> e tem múltiplas aplicações, nomeadamente na deteção de mutações pontuais em fragmentos de ADN amplificados por PCR, se essa mutação criar ou eliminar um local de atuação da enzima (local de restrição). A digestão do fragmento de ADN amplificado vai evidenciar essa atuação, que é detetada por separação dos fragmentos, de diferentes tamanhos, através de um processo conhecido como eletroforese em gel.

Para a amplificação e deteção dos polimorfismos dos genes da *IL1A* e *IL1B* foram utilizados os produtos da amplificação por PCR (amostras), e os seguintes materiais e equipamentos:

- Reagentes PCR-RFLP – Enzimas de restrição com respetivos tampões e aditivos
  - IL-1A: Enzima de restrição *NcoI* (*New England Biolab*, Beverly, MA, USA; Fornecedor: Izasa);
  - IL-1B: Enzima de restrição *TaqI* (*New England BioLab*, Beverly, MA, USA; Fornecedor: Izasa);

- Água para PCR (“*nuclease free*”);
- Pontas estéreis com filtro;
- Tubos PCR (0,2µL) ou placa PCR;
- Tubos 1,5ml;
- Placa refrigerada;
- Termociclador;
- Centrifugadora;
- Micropipetas.

Nesta técnica, os produtos de amplificação são digeridos por enzimas de restrição apropriadas, de acordo com o teste a realizar: *NcoI* para *IL1A* -889; *TaqI* para *IL1B* +3953. Estas últimas cortam o ADN em locais específicos e originam fragmentos de diferentes tamanhos (Quadro II.1). O tamanho esperado dos fragmentos de ADN dos genes *IL1A* e *IL1B*, sem corte, é de 110 e 185pb respectivamente.

Quadro II.1 – Produtos de amplificação e enzimas de restrição para os polimorfismos dos genes *IL1A* e *IL1B*

Polimorfismos	Primers PCR 5' → 3'	Tamanho esperado do produto (pb)	Enzima de restrição
<i>IL1A</i> -889	TTACATATGAGCCTTCCATG AAGCTTGTTCTACCACTGAACTAGGC	110	<i>NcoI</i> , 65°C
<i>IL1B</i> +3953	CTC AGG TGT CCT CGA AGA AAT CAA A GCT TTT TTG CTG TGA GTC CCG	185	<i>TaqI</i> , 37°C

*pb* – pares de bases

As enzimas de restrição (*NcoI* e *TaqI*) digerem os fragmentos de ADN amplificados quando o alelo é normal (alelo 1), mas não digerem o fragmento de ADN (sem ligação) quando o alelo 2 está presente. Para cada um destes polimorfismos, conforme a existência de um ou mais produtos com diferentes tamanhos, o indivíduo foi classificado em homozigótico normal ou não detetado, detetado em homozigotia ou detetado em heterozigotia (Quadro II.2).

Quadro II.2 – Resultados esperados após digestão de restrição dos genes *IL1A* e *IL1B*

Polimorfismos	Enzima de restrição	Resultados esperados após digestão da restrição (pb)		
		Normal / Não detetado	Detetado em homozigotia	Detetado em heterozigotia
<i>IL1A</i> -889	<i>NcoI</i>	20+90	110	(20+90) + 110
<i>IL1B</i> +3953	<i>TaqI</i>	100+85	185	(100+85) + 185

pb – pares de bases

### 3.3.1.2. Polimorfismo no intrão 2 do gene *IL1RN*

O polimorfismo no intrão 2 do gene *IL1RN* consiste em sequências repetidas de 86pb (VNTR). Com base no número de repetições presentes existem 5 alelos, classificados segundo Trevillatto *et al* 2009 (Quadro II.3). A pesquisa deste polimorfismo foi realizada por PCR com recurso a um *primer* específico.

Quadro II.3 – *Primer* usado para detecção do polimorfismo *IL1RN VNTR* e respetivos alelos

Polimorfismo	<i>Primer</i> PCR 5' → 3'	Alelos (nº repetições/pb)				
		Alelo 1	Alelo 2	Alelo 3	Alelo 4	Alelo 5
<i>IL1RN VNTR</i>	TCC TGG TCT GCA GGT					
	AA					
	CTC AGC AAC ACT CCT	4 / 410	2 / 240	3 / 326	5 / 498	6 / 595
	AT					

pb – pares de bases

### 3.3.2. Bactérias periodonto-patogénicas

As amostras recolhidas do fluido crevicular peri-implantar (através de cones de papel em tubo *ependorf*) foram igualmente sujeitas a extração de ADN bacteriano e consecutiva amplificação (descritos em 3.1. e 3.2.), para posterior detecção das bactérias por PCR.

Para a identificação molecular de quatro bactérias periodonto-patogénicas (*Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*), foram utilizados os seguintes reagentes e materiais:

- *Platinum PCR Supermix 96*;

- Termociclador;
- Pares de *primers* específicos (Quadro II.4).

Os produtos de amplificação desta reação foram também posteriormente analisados em corrida eletroforética.

Quadro II.4 – Composição e comprimento dos *primers* de cada espécie bacteriana

<b>Primers</b>	<b>Sequência oligonucleotídeo 5' → 3'</b>	<b>Comprimento (pb)</b>
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	GCT AAT ACC GCG TAG AGT CGG ATT TCA CAC CTC ACT TAA AGG T	500
<i>Bacteroides forsythus</i>	GCG TAT GTA ACC TGC CCG CA TGC TTC AGT GTC AGT TAT ACC T	600
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	ATT GTG GCT AAA AAT TAT GAT T ACC CTC ACT TTG AGG ATT ATA G	1000
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	AGG CAG CTT GCC ATA CTG CG ACT GTT AGC AAC TAC CGA TGT	400

*pb* – pares de bases

Fonte: Avilla-Campos et al.<sup>(317)</sup>

### 3.4. Eletroforese em gel de agarose

O protocolo envolveu a verificação e quantificação dos produtos de PCR em gel de agarose, após reação de restrição no caso dos polimorfismos nos genes *IL1A-889* e *IL1B+3953*, e após amplificação no caso do polimorfismo no intrão 2 do gene da *IL1RN* e da pesquisa bacteriana.

A eletroforese em gel de agarose é uma forma simples e rápida para separar e visualizar fragmentos de ADN, baseada no princípio da molécula de ADN possuir carga negativa em valores de pH neutro ou alcalino. Quando submetidas a um campo elétrico, em pH neutro, as moléculas de ADN são atraídas para o polo positivo e repelidas do polo negativo. Conforme o tamanho dos poros da matriz, os fragmentos menores movem-se através da matriz com maior facilidade do que os fragmentos grandes. Como resultado, teremos uma migração diferencial dos fragmentos, a qual é inversa ao tamanho da molécula.

Este método de visualização de fragmentos de ADN foi utilizado para ambos os testes realizados: pesquisa de polimorfismos nos genes da IL1 e presença de bactérias periodonto-patogénicas.

Esta etapa foi realizada de forma automática com o equipamento *QIAxcel* (QIAGEN®; Fornecedor: Izasa, Portugal - Figura II.9), segundo o seguinte protocolo:

1. Abrir o *QIAxcel DNA Screening Kit* e retirar os reagentes que o constituem;
2. Pipetar cerca de 10ml de *QX Wash Buffer* no suporte de géis fornecido com o aparelho. Cobrir o *QX Wash Buffer* com *Mineral oil*;
3. Retirar a nova *Cartridge* de gel da embalagem e limpar os resíduos das pontas dos capilares;
4. Remover a *Purge Cap* (limpar resíduos de gel) e colocar a *Cartridge* no suporte durante 20 minutos antes de o colocar no aparelho. Sempre que se retirar uma *Cartridge* do aparelho deve ser colocada a *Purge Cap*, para evitar a secagem do gel;
5. Preparar uma strip de tubos (*kit*) com 15µl de *QX Alignment Marker* (15pb/500pb) e uma gota de *Mineral oil* por tubo;
6. Preparar uma *strip* de tubos com 15µl de *Intensity Calibration Marker* e uma gota de *Mineral oil* por tubo;
7. Ligar o aparelho e proceder a corrida eletroforética.

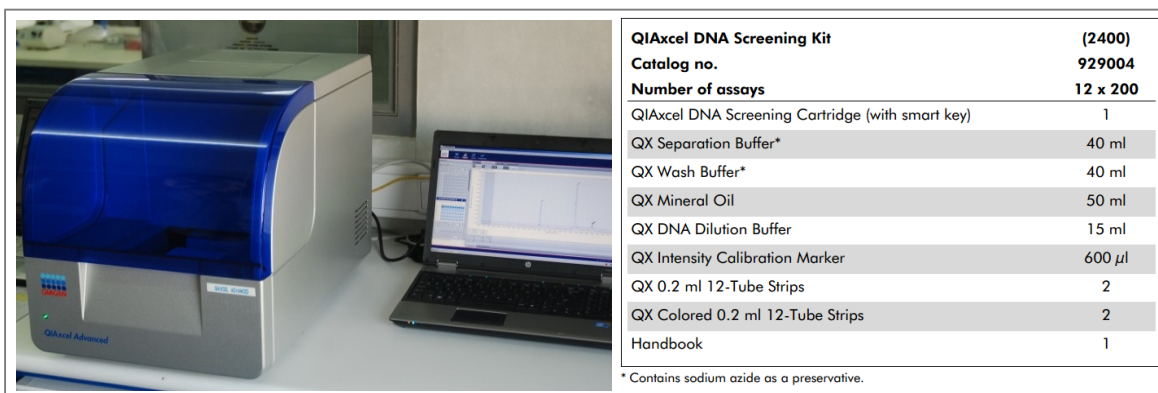


Figura II.9 – Equipamento para análise automatizada de fragmentos de ADN (QIAGEN®; Fornecedor: Izasa, Portugal) e composição do *kit* utilizado.

## 4. Interpretação de resultados

A separação dos fragmentos de ADN foi realizada por eletroforese em gel, sendo expostos a cargas elétricas, positivas de um lado e negativas do outro, responsáveis pela migração destes de acordo com seu tamanho. Como o ADN possui carga negativa em pH neutro, migra em direção ao polo positivo e fragmentos menores migram mais rápido que os maiores.

A visualização desta migração ao longo do gel fez-se em sistema informático e a interpretação dos resultados da corrida eletroforética foi efetuada pela leitura de bandas (tamanho medido em pares de bases) e gráficos (em função do tempo, em minutos), tal como representado nas Figuras II.10, II.11 e II.12.

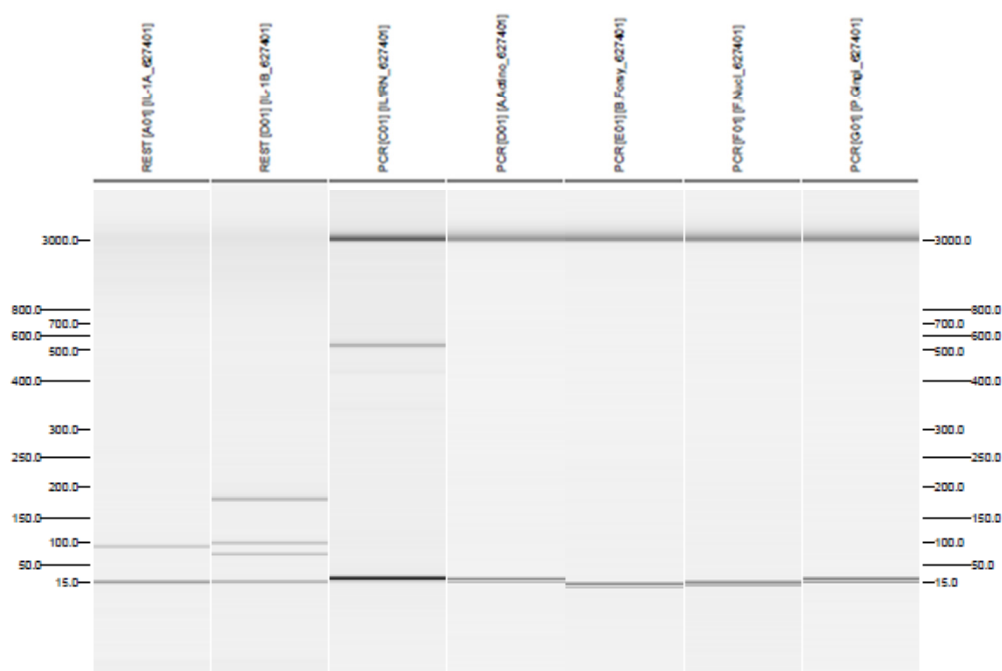


Figura II.10 – Representação integrada da corrida eletroforética para os parâmetros estudados (polimorfismos nos genes *IL1A*, *IL1B* e *IL1RN*; bactérias *A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus*, *F. nucleatum* e *P. gingivalis*), referente a um participante da amostra.

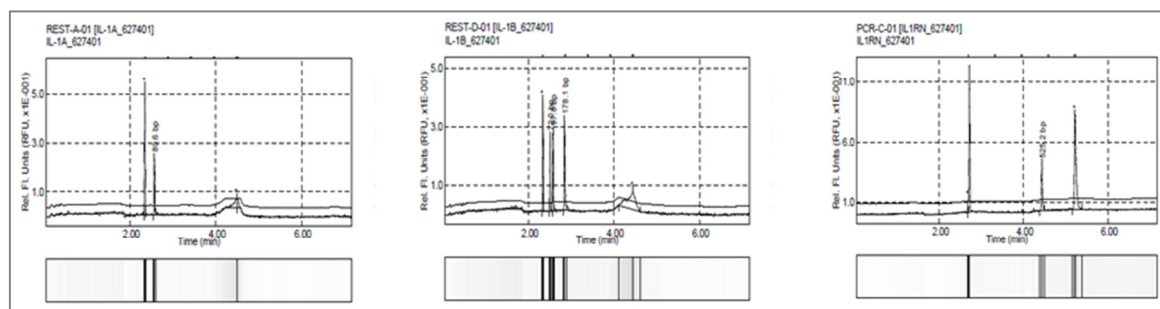


Figura II.11 – Gráficos que ilustram a corrida eletroforética para a pesquisa dos polimorfismos nos genes *IL1A* (à esquerda), *IL1B* (ao centro) e *IL1RN* (à direita), referente a um participante da amostra.

## 4.1. Pesquisa de polimorfismos da família da Interleucina-1

### 4.1.1. Polimorfismos nos genes *IL1A-889* e *IL1B+3953*

Pela técnica PCR-RFLP, da digestão de restrição dos genes *IL1A* e *IL1B* resultam fragmentos de ADN de diferentes tamanhos. Cada fragmento, com um comprimento específico, é considerado um alelo, e pode ser usado na análise da composição genotípica do indivíduo (alelo1/C e alelo2/T).

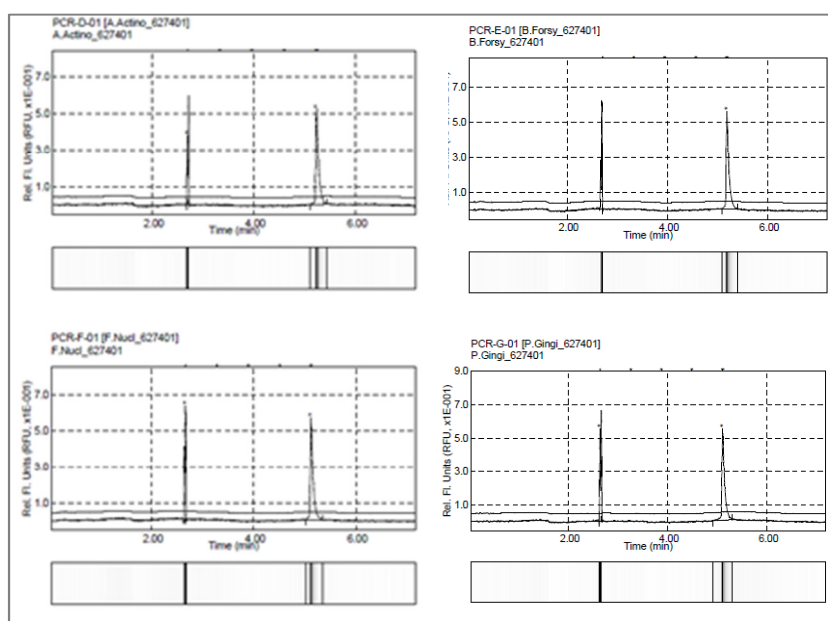


Figura II.12 – Gráficos que ilustram a corrida eletroforética para a pesquisa das bactérias *A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus*, *F. nucleatum* e *P. gingivalis*, referente a um participante da amostra.



Quando o alelo é normal (alelo 1), a análise dos produtos de restrição permite observar 2 bandas de diferentes tamanhos, conforme o gene em causa (Quadro II.2). Quando o alelo 2 está presente, é possível observar também uma outra banda de tamanho superior, com número de pares de base correspondente à soma do tamanho das duas bandas presentes com o alelo 1.

Como exemplo, no participante representado nas Figuras II.10 e II.11, o polimorfismo *IL1A* -889 foi detetado em homozigotia (genótipo 2/2, banda única com cerca de 100pb) e o polimorfismo *IL1B* +3953 foi detetado em heterozigotia (genótipo 2/2, três bandas com diferentes tamanhos).

Desta forma é possível conhecer o genótipo de cada indivíduo para ambos os polimorfismos separadamente ou de forma combinada, assim como calcular a presença do alelo 2 na população.

Os genes *IL1A*-889 e *IL1B*+3953 pertencem ao *cluster* de genes da Interleucina-1, e à deteção combinada de dois alelos 2 em ambas as posições chama-se génótipo composto da Interleucina-1. O Quadro II.5 sumariza as possíveis combinações alélicas e o correspondente genótipo.

Quadro II.5 – Combinações de alelos para *IL1A* e *IL1B* e genótipo composto da *IL1*

Combinações alélicas	<i>IL1A</i> -889	<i>IL1B</i> +3953	Genótipo composto da <i>IL1</i>
1	Alelo1 (IL-1A-C889)	Alelo1 (IL-1B+C3953)	negativo
2	Alelo1 (IL-1A-C889)	Alelo2 (IL-1B+3953T)	negativo
3	Alelo2 (IL-1A-889T)	Alelo1 (IL-1B+C3953)	negativo
4	Alelo2 (IL-1A-889T)	Alelo2 (IL-1B+3953T)	positivo

#### 4.1.2. Polimorfismo no intrão 2 do gene da *IL1RN*

O polimorfismo no intrão 2 do gene *IL1RN* consiste em sequências repetidas de 86pb (*VNTR*). A pesquisa deste polimorfismo foi realizada por PCR com recurso a *primer* específico (Quadro II.3). Os alelos definidos anteriormente (1 a

5) baseiam-se no número de repetições presentes e respectivos tamanhos. Neste estudo, consideramos alelo 1 – 410pb, alelo 2 – 240pb, alelo 3 – 326pb, alelo 4 – 498pb, alelo 5 – 595pb. Assim, a banda detetada por eletroforese de X pb (nível medido no eixo vertical) corresponde a um alelo específico com igual tamanho. Se for detetada apenas uma banda, o genótipo é homozigótico para determinado alelo; se forem detetadas 2 bandas de tamanhos diferentes, o genótipo é heterozigótico para os dois alelos correspondentes. As combinações alélicas possíveis estão representadas no Quadro II.6. Então, o participante representado na Figura II.10 é portador do genótipo 3/3 para o polimorfismo do gene *IL1RN* estudado (banda única com cerca de 500pb).

Quadro II.6 – Combinações alélicas e genótipos para o polimorfismo no intrão 2 do gene *IL1RN*

	Alelo 1	Alelo 2	Alelo 3	Alelo 4	Alelo 5
Alelo 1	1/1	1/2	1/3	1/4	1/5
Alelo 2		2/2	2/3	2/4	2/5
Alelo 3			3/3	3/4	3/5
Alelo 4				4/4	4/5
Alelo 5					5/5

#### 4.2. Pesquisa de bactérias periodonto-patogénicas

A pesquisa das bactérias periodonto-patogénicas foi qualitativa, por técnica PCR. Nesta técnica cada *primer* é específico e identifica apenas uma bactéria (ver Quadro II.4). O resultado é dicotómico, “Presente” ou “Ausente”, para cada uma das espécies estudadas.

Nos resultados da eletroforese, a visualização de uma banda com o tamanho esperado significa que ocorreu ligação à sequência de ADN bacteriano, ou seja, a bactéria em causa estava presente no fluido crevicular analisado. Por outro lado, se não se observar qualquer banda, a bactéria estava ausente. A ausência das 4 bactérias periodontais em estudo é ilustrada na corrida eletroforética pela ausência de bandas (exceto na base e no topo) na Figura II.10 e pela ausência de “picos” na Figura II.12.

Quando alguma das bactérias foi detetada, uma banda com o tamanho esperado para aquele microrganismo foi visualizada na eletroforese em gel (Figura II.13) e um pico foi detetado no gráfico correspondente (Figura II.14).

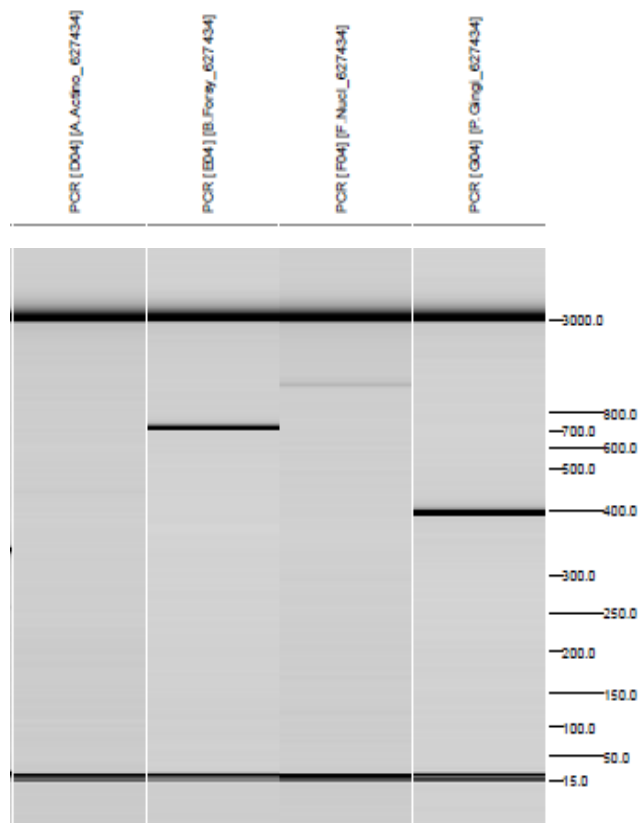


Figura II.13 – Representação da corrida eletroforética para a deteção das bactérias *A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus*, *F. nucleatum* e *P. gingivalis* (deteção de *B. forsythus*, *F. nucleatum* e *P. gingivalis*).

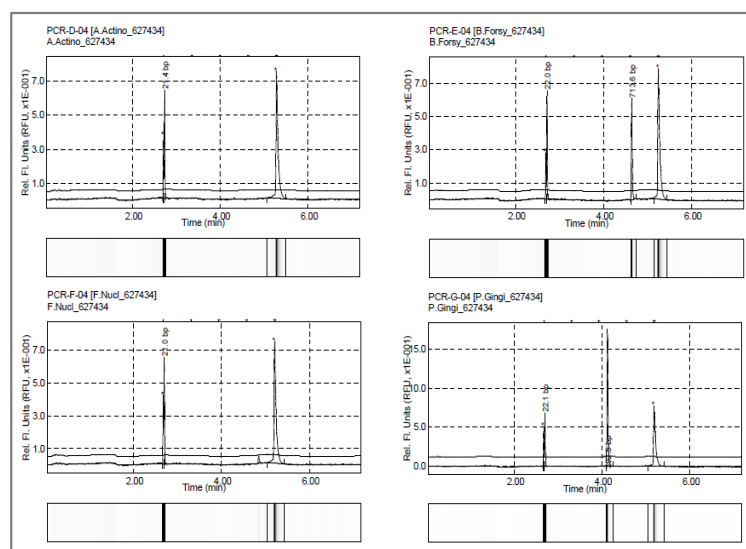


Figura II.14 – Gráficos que ilustram a corrida eletroforética no caso de deteção das bactérias *B. forsythus*, *F. nucleatum* e *P. gingivalis*.

## 5. Análise estatística

Os dados recolhidos foram analisados nos programas *IBM® SPSS® Statistics vs 22,0* (Armonk NY: IBM Corp. 2014) e *R vs 3.1.1.* (*R Core Team* 2014), utilizando as técnicas mais adequadas para as variáveis envolvidas.

### 5.1. Técnicas de análise

Para a caracterização estatística das variáveis qualitativas e quantitativas, foi realizada a análise descritiva dos dados (gráficos de barras, circulares, tabelas de frequências).

O estudo analítico dos dados foi efetuado para estudar as possíveis relações entre duas variáveis nominais independentes, usando o teste de independência do qui-quadrado, ou no caso de tabelas 2x2, o teste exato de *Fisher*. O teste binomial exato foi efetuado para calcular as estimativas de prevalência e os respetivos intervalos de confiança (IC) a 95%. No caso de variáveis nominais dependentes, por exemplo, medidas em momentos diferentes, foi utilizado o teste de *McNemar Bowker*.

Nas variáveis quantitativas foi avaliada a sua normalidade através do teste de *Kolmogorov-Smirnov* (KS). Nos testes comparativos entre grupos foi utilizado o teste *t-student* quando o pressuposto de normalidade era verificado. Caso contrário, utilizou-se o seu equivalente não paramétrico, o teste de *Mann-Whitney*.

Para além do estudo analítico mencionado, utilizaram-se técnicas de análise recorrendo à modelação através de regressão logística binária, para avaliação da razão de possibilidades (*odds ratio*) face à presença ou ausência de determinado fator de risco. A regra de decisão utilizada consiste em detetar evidência estatística significativa para valores de probabilidade (valor prova do teste) inferiores a 0,05.

Clinicamente, um fator de risco é uma característica que predispõe um indivíduo para a doença. Em linguagem epidemiológica, é uma variável independente (causa) suscetível de modificar uma variável dependente (efeito).

Atendendo aos fatores que poderão conduzir à complicação biológica da

reabilitação oral com sobredentaduras, procuramos construir um modelo de regressão logística binária que determine quais os que são estatisticamente significativos no processo, e consequentemente avalie qual a razão das possibilidades (*odds ratio*) para cada um destes.

Tal como qualquer análise usando outra técnica de construção de modelos, o objetivo é desenvolver um modelo que melhor se ajuste aos dados, de forma a ser o mais parcimonioso e ao mesmo tempo biologicamente razoável para descrever a relação entre a variável resultado e o conjunto de variáveis explanatórias.<sup>(318)</sup>

Cada coeficiente de regressão do modelo *logit* descreve assim o tamanho da contribuição desse fator de risco. Assim um coeficiente de regressão positivo significa que a presença do fator aumenta a probabilidade do resultado. Quando é negativo significa que a presença do fator diminui a probabilidade do resultado. Por outro lado, quando o coeficiente é elevado significa que o fator influencia fortemente a probabilidade do resultado. No entanto, se é próximo de zero significa que o fator tem pouca influência na probabilidade do resultado.

Para avaliar o desempenho do modelo de regressão logística construído, fez-se a análise de diagnóstico do modelo ajustado através da curva ROC. A análise ROC (*Receiver Operating Characteristic*) pode ser efetuada através do método gráfico simples (curva ROC) ou através de índices de precisão simples associados a esta, como por exemplo a área abaixo da curva (AUC).<sup>(319)</sup>

O índice área abaixo da curva ROC é um dos índices mais utilizados para avaliar a qualidade do modelo e consequentemente avaliar o seu poder discriminante. Assim, por exemplo, um valor de área abaixo da curva ROC, AUC=0,85 significa que em 85% dos casos o modelo acerta na predição, pelo que pode ser considerado como um bom ajuste.<sup>(272, 319, 320)</sup>

Por último, para avaliar a significância do modelo em termos de AUC, compara-se a sua estimativa com a que obtemos considerando o processo do acaso, que corresponde a uma AUC=0,5.

## 5.2. Seleção de variáveis para a construção do modelo

Quando existem poucas variáveis independentes (ou fatores), a construção do modelo é relativamente simples. Mas, quando este número aumenta, é necessário recorrer a métodos de seleção de variáveis, com o objetivo de determinar quais as variáveis que possibilitam obter “o melhor modelo”, no âmbito do contexto científico do problema em estudo.

Assim, é importante definir um plano básico com vista à seleção das variáveis a incluir no modelo, e utilizar um conjunto de testes que permitam avaliar a adequabilidade do modelo, quer em termos univariados quer em termos globais.

De forma ao modelo se tornar numericamente mais estável e mais facilmente generalizado, pretende-se minimizar o número de variáveis a incluir no modelo. Pelo contrário, quantas mais variáveis forem incorporadas, maiores serão os erros padrão (SE – *Standard errors*) estimados e maior será a dependência do modelo face aos dados observados.<sup>(321)</sup>

No âmbito do desenvolvimento de um modelo de regressão logística, o processo de seleção deve começar sempre por uma análise univariada de cada uma das variáveis em estudo. Após esta análise, selecionam-se as variáveis a usar na análise multivariada. Alguns autores<sup>(319)</sup> defendem que uma variável para a qual se tenha obtido um valor  $p < 0,20$  na análise univariada, deve ser considerada como candidata para o modelo multivariado, juntamente com todas as variáveis consideradas biologicamente importantes para o modelo.

## CAPÍTULO III

# RESULTADOS





Sendo o principal objetivo do trabalho a identificação e caracterização dos fatores etiológicos e predisponentes das complicações biológicas peri-implantares em pacientes reabilitados com sobredentaduras, programou-se uma investigação com características de estudo retrospectivo, observacional.

Avaliamos a prevalência de cada variável na população estudada e comparamos a sua distribuição nos dois grupos (com e sem complicações biológicas peri-implantares). Investigamos também a relação entre cada uma das variáveis e a presença ou ausência dos polimorfismos genéticos e das bactérias periodonto-patogénicas.

Os resultados com base na amostra de indivíduos foi o foco principal da investigação, com a seleção de um modelo de previsão para a complicação biológica peri-implantar associada a reabilitação oral com sobredentadura.

No entanto, aquando da avaliação protética, fez-se também a análise das complicações, tanto biológicas como protéticas, com base na amostra de sobredentaduras (implantes independentes vs implantes ferulizados).

Os resultados do nosso estudo são apresentados em forma de quadros e figuras, sendo que o número total de indivíduos e de sobredentaduras analisados consta em todos estes elementos, uma vez que, por diversos motivos, esse número não é sempre o mesmo.

## 1. Caracterização da amostra de participantes

### 1.1. Sexo e idade

A amostra final de 58 indivíduos era constituída por 44 indivíduos do sexo feminino (75,9%) e 14 do sexo masculino (24,1%), como se pode observar na Figura III.1.

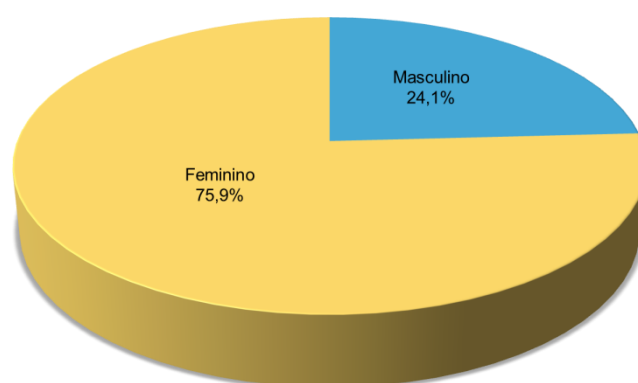


Figura III.1 – Distribuição da amostra segundo o sexo dos indivíduos (n=58).

A idade dos indivíduos variou entre os 50 e os 86 anos, com uma média de  $68,8 \pm 8,3$  anos. Através da análise do quadro apresentado na Figura III.2 é possível verificar que a mediana é ligeiramente superior (70,0 anos) no sexo feminino, comparativamente ao sexo masculino (67,0 anos). Realça-se que os valores máximo e mínimo para cada grupo foram próximos, embora no sexo masculino sejam considerados *outliers* moderados.

A partir do gráfico da Figura III.2 conclui-se que a variabilidade quanto à idade é maior para o sexo feminino. Quanto à simetria verifica-se que a distribuição da idade em cada um dos sexos pode ser considerada simétrica.

Pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov* verificou-se que a variável idade tem distribuição normal ( $p > 0,05$ ). Efetuado o teste *t-student* ( $t = -0,188$ ;  $gl = 56$ ;  $p = 0,851$ ), conclui-se que não existem diferenças significativas na idade média entre homens e mulheres.

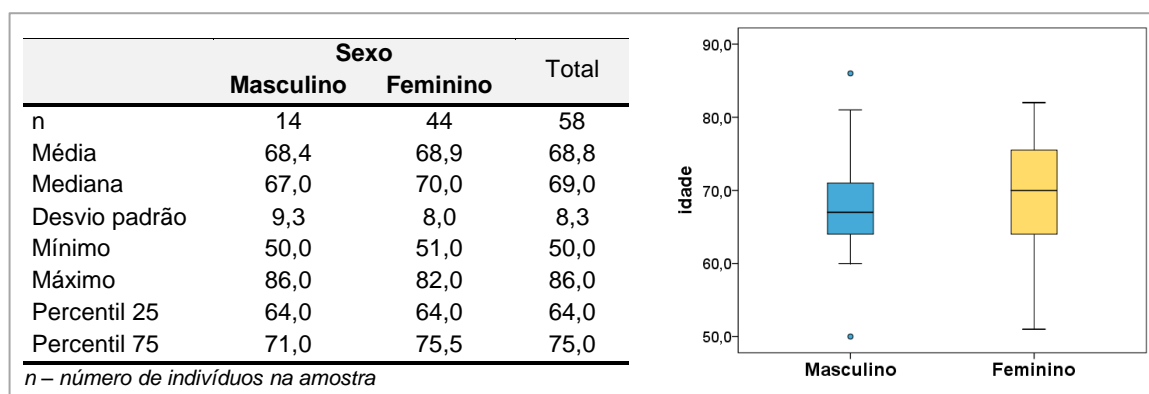


Figura III.2 – Distribuição da amostra segundo a idade e o sexo dos indivíduos (n=58).

## 1.2. Nível de escolaridade

A Figura III.3 evidencia que 46,6% (n=27) dos indivíduos da amostra apresentavam estudos superiores, e nenhum indivíduo tinha mestrado ou doutoramento. O nível básico surgiu com valores imediatamente abaixo (36,2%; n=21), e os graus de 9º ano e 12º ano constituíam 8,6% (n=5) e 5,2% (n=3) da amostra, respetivamente. A categoria “sem estudos” constituía apenas 3,4% (n=2) da amostra.

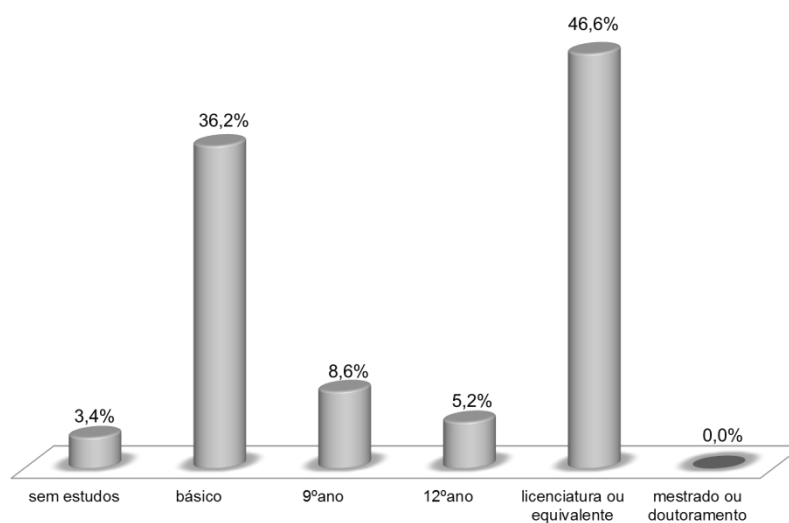


Figura III.3 – Distribuição dos indivíduos segundo o nível de escolaridade (n=58).

## 2. Complicação biológica peri-implantar *versus* sucesso

Neste estudo, a variável resposta considerada é ter ou não complicação biológica peri-implantar. As complicações mecânicas foram posteriormente estudadas ao nível das sobredentaduras.

Da amostra de 58 indivíduos, 55,2% (n=32) foram classificados como pertencentes ao grupo I, com complicação biológica, e os restantes 44,8% (n=26) foram incluídos no grupo II, designado como sucesso. Este resultado encontra-se representado na Figura III.4.

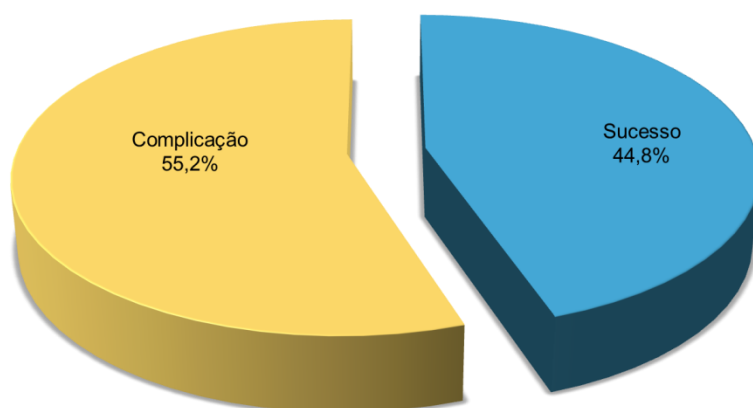


Figura III.4 – Distribuição da amostra segundo a presença ou não de complicação biológica (n=58).

Considerando o sexo dos indivíduos, o Quadro III.1 mostra que a distribuição de sucesso ou complicação da reabilitação com sobredentaduras implanto-suportadas ocorreu de forma idêntica à totalidade da amostra. Nos homens, 9 tinham complicação (28,1%) e 5 eram sucesso (19,2%). Nas mulheres, 23 tinham complicação (71,9%) e 21 eram sucesso (80,1%).

Observa-se ainda que a média de idades de cada grupo era semelhante à da globalidade da amostra, sendo 68,4 anos para o grupo complicação e 69,3 anos para o grupo sucesso. O resultado do teste *t-student* ( $t=0,425$ ;  $gl=56$ ;  $p=0,672$ ) confirma que não existem diferenças significativas na idade média nos grupos com e sem complicações.

Quadro III.1 – Distribuição da amostra segundo o sexo e a idade, nos grupos complicação e sucesso (n=58)

	Grupo I Complicação		Grupo II Sucesso		Total	
	n	%	n	%	n	%
Masculino	9	28,1	5	19,2	14	24,1
Feminino	23	71,9	21	80,1	44	75,9
Idade média (anos)	68,4		69,3		68,8	

*n* – número de indivíduos na amostra

## 2.1. Caracterização das complicações biológicas peri-implantares

A Figura III.5 permite observar de forma clara a frequência das complicações biológicas peri-implantares consideradas. A presença de quadros clínicos de fístula e mobilidade/dor ocorreu apenas em 1,7% da casuística do nosso estudo, o que corresponde a um indivíduo positivo para cada um destes parâmetros. Por sua vez, a supuração ocorreu em 8,6% da totalidade da amostra (n=5), e as lesões de mucosite peri-implantar e de peri-implantite foram observadas em 43,1% (n=25) e 31,0% (n=18) da totalidade dos indivíduos, respectivamente. Por último, a perda precoce de implantes (15,5%, n=9) ocorreu mais vezes do que a perda tardia (3,4%, n=2).

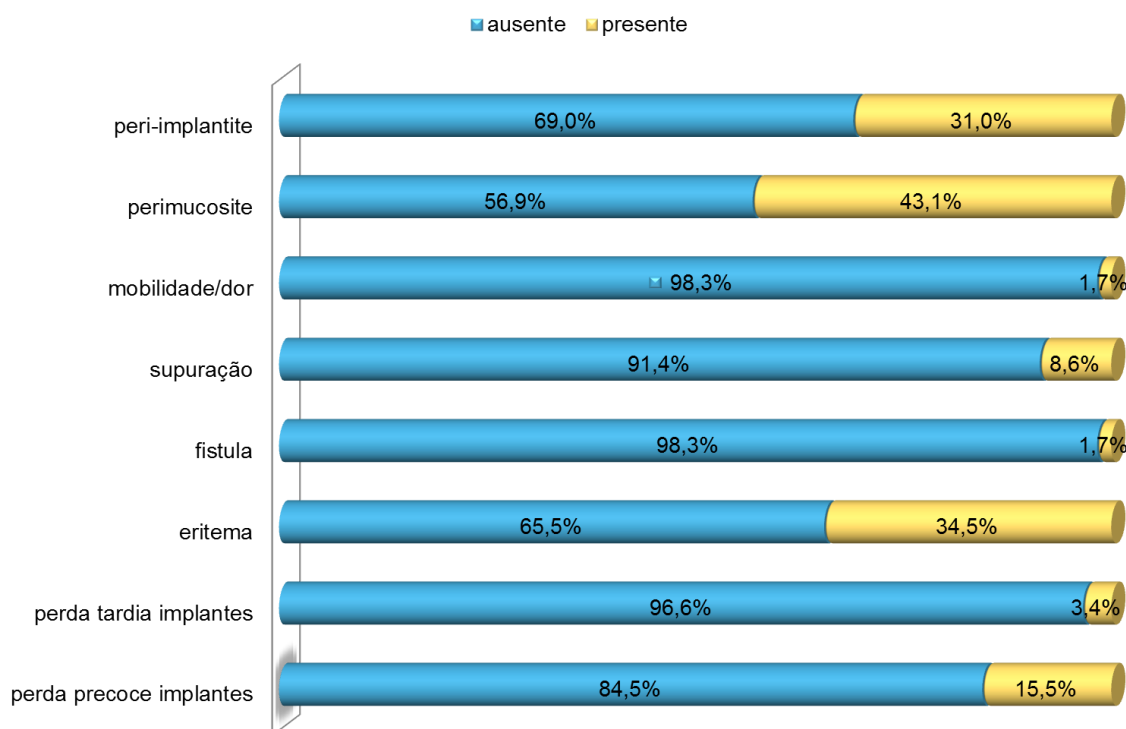


Figura III.5 – Distribuição da amostra segundo as complicações biológicas peri-implantares (n=58).

Na Figura III.6, é possível observar que a perda de implantes ocorreu em 11 indivíduos (19,0%) da amostra, sendo ligeiramente mais frequentes as perdas unitárias (10,4%; n=6) do que as múltiplas (8,6%; n=5).

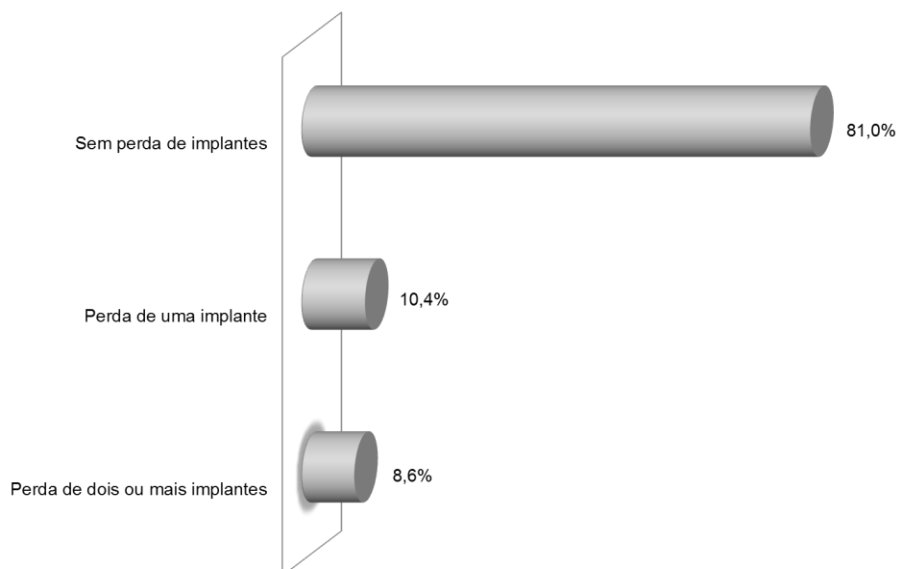


Figura III.6 – Distribuição da amostra segundo a perda de implantes (n=58).

## 2.2. Caracterização e avaliação implantar

Em cada participante foram avaliados todos os implantes que suportavam a(s) sobredentadura(s) no momento da observação. O número de implantes observados em cada indivíduo variou entre um e nove.

De acordo com as características dos implantes (diâmetro e comprimento), os indivíduos foram classificados em diferentes grupos para cada uma das variáveis. Segundo os resultados apresentados no Quadro III.2, nenhum indivíduo apresentava implantes largos, 20 apresentavam implantes de plataforma regular (34,5%), e 38 apresentavam implantes estreitos (65,5%). Relativamente ao comprimento, verificamos que apenas 1 indivíduo apresentava implantes curtos (1,7%), 16 apresentavam implantes longos (27,6%) e os restantes 41 apresentavam implantes de comprimento médio (70,7%).

O diagnóstico clínico baseou-se em diversos parâmetros de diagnóstico tal como explicado anteriormente. Os parâmetros índice de placa modificado (IPm),

índice de hemorragia à sondagem modificado (IHSm), profundidade de sondagem (PS) e quantidade de mucosa queratinizada (MQ) foram avaliados para cada implante e posteriormente calculados valores médios para cada participante. A exposição de metal do implante foi qualitativamente avaliada e estava presente em 18 indivíduos, correspondendo a 31,0% da amostra (Figura III.7).

Quadro III.2 – Frequências absolutas e relativas das variáveis diâmetro e comprimento dos implantes de suporte da(s) sobredentadura(s) (n=58)

		n	%
<b>Diâmetro dos implantes</b>	Estreito (<4mm)	38	65,5
	Regular (4-5mm)	20	34,5
	Largo (>5mm)	0	0,0
<b>Comprimento dos implantes</b>	Curto (<8mm)	1	1,7
	Médio (8-12mm)	41	70,7
	Longo (>12mm)	16	27,6

*n* – número de indivíduos na amostra, % – percentagem de indivíduos na amostra.

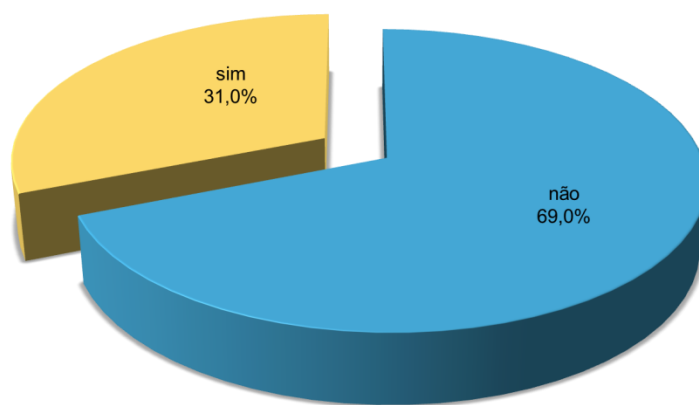


Figura III.7 – Distribuição da amostra segundo a exposição de metal dos implantes (n=58).

O Quadro III.3 resume as estatísticas sumárias calculadas para cada variável. As variáveis IPm e IHSm apresentaram valor mínimo igual a 0,000, o que corresponde a não detecção de placa e a ausência de sangramento à sondagem respetivamente. Assim, salientamos que os valores médios dos índices de placa e de hemorragia pós-sondagem estão mais próximos de 1 do que de 0, mas devem ser interpretados com precaução, devido à sua natureza. Por sua vez, o valor 1

(2º nível em cada índice) para a média do IPm e para a média do IHSm significa placa detetada apenas pela passagem da sonda na superfície do implante e pontos sangrantes isoladamente visíveis, respetivamente (ver Anexo V).

O mínimo observado para a quantidade de gengiva queratinizada (variável contínua) também é zero e indica a ausência de gengiva queratinizada em redor dos implantes analisados. Pelo contrário, a profundidade de sondagem média para cada participante é sempre maior ou igual a 1 pois foi a medição mínima possível do sulco peri-implantar (desde a margem gengival até ao fundo do sulco). A média dos valores médios observados é de cerca de 3,3mm para a profundidade de sondagem e é de cerca de 1,2mm para a mucosa queratinizada.

Quadro III.3 – Estatísticas sumárias avaliadas para as variáveis IPm, HPSm, PS e MQ

	IPm	IHSm	PS	MQ
Média	0,897	0,655	3,296	1,207
Mediana	0,889	0,500	3,282	1,125
Desvio padrão	0,815	0,723	0,994	0,911
Mínimo	0,000	0,000	1,000	0,000
Máximo	3,000	2,667	5,429	4,125
Percentil 25	0,000	0,000	2,500	0,333
Percentil 75	1,500	1,000	3,938	2,000

IPm – Índice de placa modificado, IHSm – Índice de hemorragia pós-sondagem modificado, PS – profundidade de sondagem, MQ – mucosa queratinizada.

Através do teste *Kolmogorov-Smirnov* testou-se a normalidade das distribuições, e rejeitou-se a hipótese nula (normalidade da distribuição) para três das variáveis consideradas ( $p < 0,05$ ). Apenas a profundidade de sondagem apresentou distribuição normal ( $p = 0,200$ ). Assim, todas as associações entre estas 4 variáveis e quaisquer outras foram testadas com recurso a testes não paramétricos.

Pelo teste de *Mann-Whitney* verificaram-se diferenças entre os valores de IPm, IHSm, PS, e MQ e as complicações biológicas consideradas. A fístula e a mobilidade/dor não puderam ser avaliadas devido à falta de variabilidade.

Considerando o eritema, não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas para IPm ( $p = 0,197$ ), mas verificou-se existir diferenças



estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) para IHSm e PS. Por sua vez, no caso da supuração, foram encontradas diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) para IHSm e PS. Relativamente à mucosite peri-implantar, também se identificaram diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) para IPm, IHSm e PS. Para a peri-implantite e para a perda de implantes foram também detetadas diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) para IHSm e PS. Os diagramas de caixa (*Box plot*) apresentados na Figura III.8 ilustram as diferenças encontradas.

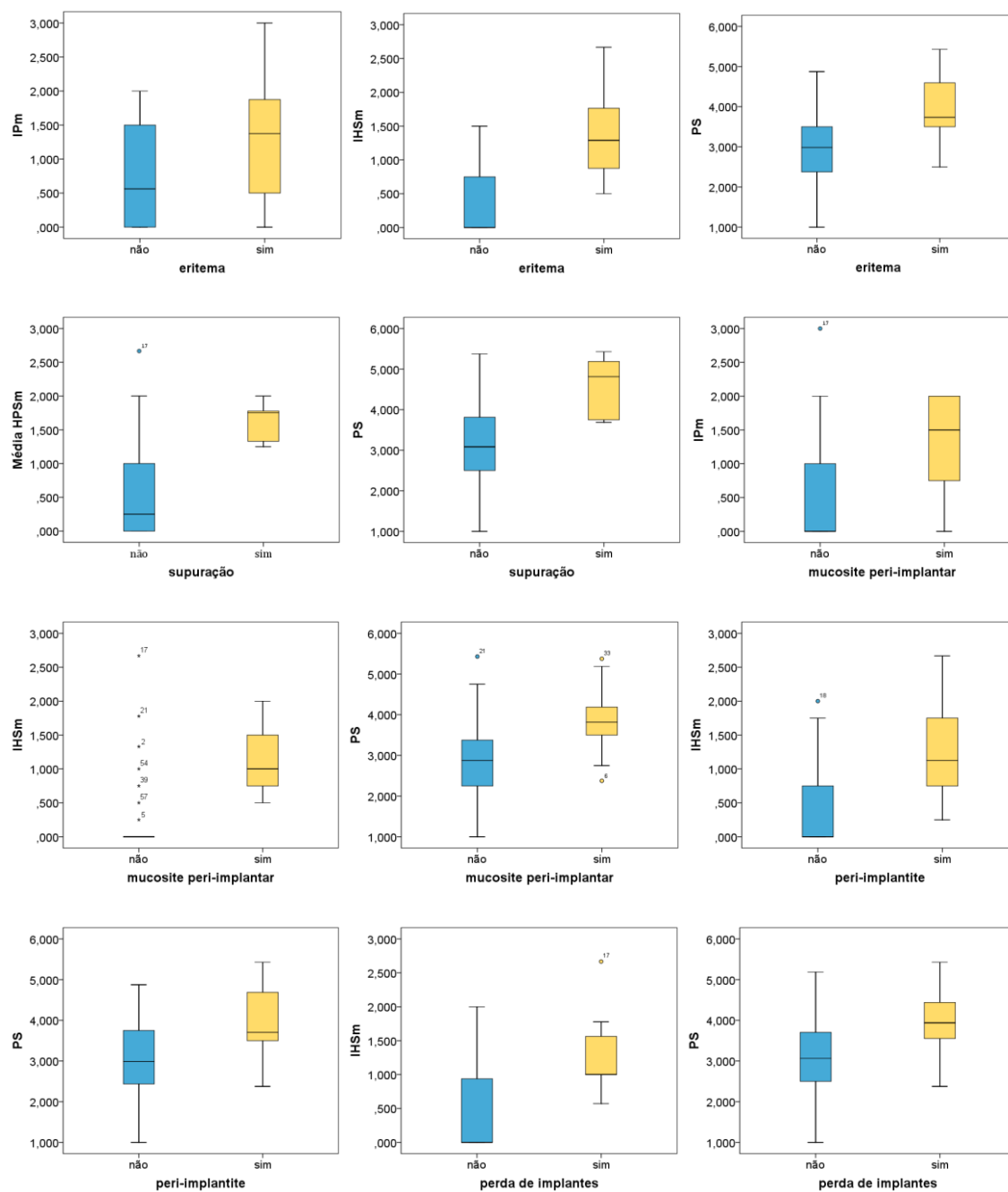
Foram também encontradas diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,010$ ) entre a MQ e a exposição de metal do implante, sendo que valores médios inferiores se verificaram quando se detetou metal visível do implante.

Ainda relativamente aos mesmos parâmetros de diagnóstico, testamos a existência de associações entre as variáveis através do coeficiente de *Spearman*, cujos resultados se apresentam no Quadro III.4. Existe uma associação positiva entre a hemorragia à sondagem e a profundidade de sondagem ( $r_s = 0,625$ ,  $p < 0,05$ ) o que significa que valores de PS superiores estão diretamente relacionados com valores superiores de HPSm. A hemorragia à sondagem encontra-se também relacionada com o índice de placa, embora a associação seja mais moderada ( $r_s = 0,470$ ;  $p < 0,05$ ). Entre a profundidade de sondagem e o índice de placa foi identificada uma associação significativa mas mais fraca ( $r_s = 0,287$ ,  $p = 0,029$ ). Por último, a quantidade de mucosa queratinizada, não apresentou qualquer tipo de associação significativa com as outras variáveis.

Quadro III.4 – Coeficientes de *Spearman* para as associações entre IPm, HPSm, PS e MQ

		IPm	IHSm	PS	MQ
IPm	$r_s$	1,000	0,470	0,287	-0,226
	valor p	-	0,000	0,029	0,089
IHSm	$r_s$	0,470	1,000	0,625	-0,166
	valor p	0,000	-	0,000	0,213
PS	$r_s$	0,287	0,625	1,000	0,102
	valor p	0,029	0,000	-	0,445
MQ	$r_s$	-0,226	-0,166	0,102	1,000
	valor p	0,089	0,213	0,445	-

IPm – Índice de placa modificado, IHSm – Índice de hemorragia pós-sondagem modificado, PS – profundidade de sondagem, MQ – mucosa queratinizada,  $r_s$  – coeficiente de *Spearman*, N – número total de indivíduos, valor p – valor prova



*IPm – Índice de placa modificado, HPSm – Índice de hemorragia pós-sondagem modificado,  
PS – profundidade de sondagem*

Figura III:8 – Gráficos de caixa para as associações encontradas entre os parâmetros de diagnóstico e as complicações biológicas peri-implantares.

### 3. História clínica

#### 3.1. Doenças sistêmicas

No inquérito ao participante, todas as doenças referidas foram registadas e os indivíduos mencionaram tomar medicação relacionada com essas. Por outro lado, os que não padeciam de qualquer doença (20,7%, n=12), também não faziam medicação diariamente.

As doenças sistêmicas encontradas foram divididas nos seguintes grupos, conforme frequência e interesse para a investigação: diabetes, osteoporose, gastrite crónica, doença do aparelho circulatório (hipertensão, arritmia, aneurisma, hipercolesterolemia, etc), transtornos da tiróide e outras. Os dados presentes no Quadro III.5 mostram a distribuição das doenças sistêmicas registadas, na totalidade da amostra e em ambos os grupos de indivíduos (Grupo I – complicação; Grupo II – sucesso).

Quadro III.5 – Distribuição da amostra segundo as doenças sistêmicas registadas (n=58)

		Grupo I	Grupo II	Total	
		Complicação	Sucesso	n	%
Diabetes	Não	29	23	52	89,7
	Sim	3	3	6	10,3
Osteoporose	Não	24	14	38	65,5
	Sim	8	12	20	34,5
Doença cardíaca	Não	13	14	27	46,6
	Sim	19	12	31	53,4
Gastrite crónica	Não	30	23	43	91,4
	Sim	2	3	5	8,6
Tiróide	Não	28	23	51	87,9
	Sim	4	3	7	12,1
Outras	Não	26	22	48	82,8
	Sim	6	4	10	17,2

*n – número de indivíduos na amostra, % – percentagem de indivíduos na amostra*

Na totalidade da amostra, apenas 6 indivíduos tinham Diabetes *mellitus* tipo II (não insulínica), o que corresponde a 10,3% da amostra.

Ainda relativamente às doenças endócrinas, verifica-se que 7 indivíduos referiram padecer de diversos transtornos da tireóide, o que corresponde a 12,1% da amostra.

No que respeita à osteoporose, 34,5% (n=20) referem sofrer desta patologia. Realça-se que todos os indivíduos afetados eram do sexo feminino, correspondendo a 45,5% das mulheres (Quadro III.5).

Relativamente à gastrite crónica afeta apenas 5 indivíduos da amostra (8,6%).

No que respeita às doenças do aparelho circulatório é possível verificar que afeta mais de metade da amostra (n=31), o que corresponde a 53,4% dos indivíduos.

As outras patologias referidas (n=10) foram agrupadas em conjunto pela sua baixa frequência individual. Incluem síndrome vertiginosa, asma, insuficiência renal, artroses, glaucoma, depressão, fibromialgia e transtornos gastrointestinais.

Pelo teste exato de *Fisher*, não se encontraram associações significativas ( $p>0,05$ ) com as complicações biológicas para nenhum dos grupos de patologias sistémicas observadas.

### 3.2. Medicação

Tal como referido anteriormente, 79,3% dos indivíduos (n=46) faziam medicação diariamente no momento da observação, ao contrário dos restantes 20,7% (n=12).

Segundo os grandes grupos de medicamentos que constam no Prontuário Terapêutico, entre os mais utilizados destacam-se os relacionados com o aparelho cardiovascular (n=37), o sistema nervoso central (n=20), o sangue (n=16) e o sistema endócrino (n=13).

Os grupos de fármacos menos utilizados referem-se aos medicamentos usados nas desordens digestivas (n=8), em problemas do aparelho locomotor (n=8), em patologias do aparelho respiratório (n=2), em afeções oculares (n=1), em disfunções do aparelho geniturinário (n=1) e em défices nutricionais (n=1).

Devido à complexidade das medicações e à multiplicidade presente em muitos indivíduos, não foram pesquisadas associações com a complicação biológica peri-implantar.

### 3.3. Neoplasia, tratamentos de quimioterapia e radioterapia

Quanto à história de tumores ou neoplasias, o Quadro III.6 permite verificar que 15,5% (n=9) da amostra já teve algum tumor, e ainda que os tratamentos de radioterapia e quimioterapia foram realizados por 5,2% (n=3) e 3,4% (n=2) dos indivíduos, respectivamente.

Porque apenas um caso correspondia a neoplasia da cabeça ou pescoço e pelo reduzido número de casos de quimioterapia e radioterapia, não foram pesquisadas associações com a complicação ou o sucesso da reabilitação.

Quadro III.6 – Distribuição da amostra segundo os parâmetros avaliados na história clínica, no que respeita a neoplasia, e os tratamentos de radioterapia e quimioterapia (n=58)

		Grupo I	Grupo II	Total	
		Complicação	Sucesso	n	%
<b>Neoplasia</b>	Não	27	22	49	84,5
	Sim	5	4	9	15,5
<b>Radioterapia</b>	Não	30	25	55	94,8
	Sim	2	1	3	5,2
<b>Quimioterapia</b>	Não	31	25	56	96,6
	Sim	1	1	2	3,4

*n – número de indivíduos na amostra, % – percentagem de indivíduos na amostra*

### 3.4. Anticoncetivos orais, menopausa e terapia hormonal de substituição

As questões acerca do uso de anticoncetivos orais, da menopausa e da realização de terapia hormonal de substituição foram apenas respondidas pelas mulheres (75,9% da amostra total), e a distribuição das respetivas respostas encontra-se representada no Quadro III.7. Nenhuma mulher incluída neste estudo

tomava anticoncepcionais orais e apenas 2 mulheres não se encontravam na fase do climatério (menopausa), o que corresponde a 4,5% da população feminina. Em oposição, as restantes 42 mulheres referiram ter feito menopausa, fisiológica (77,3%) ou cirúrgica (18,2%).

Ainda relativamente à terapia hormonal de substituição, 36,4% (n=16) das mulheres referiram fazer ou ter feito terapia hormonal de substituição, ao contrário de 63,6% (n=28) que referiram não ter feito qualquer tratamento hormonal de substituição.

Quadro III.7 – Frequências absolutas e relativas das variáveis anticoncepcionais orais, menopausa e terapia hormonal de substituição (n=44)

		n	%
<b>Anticoncepcionais orais</b>	Não	44	100,0
	Sim	0	0,0
<b>Menopausa</b>	Não	2	4,5
	Fisiológica	34	77,3
	Cirúrgica	8	18,2
<b>Terapia hormonal de substituição</b>	Não	28	63,6
	Sim	16	36,4

*n* – número de indivíduos do sexo feminino na amostra, % – percentagem de indivíduos na amostra.

### 3.5. Hábitos tabágicos

O consumo de tabaco foi avaliado em diferentes momentos: na atualidade (data da realização do inquérito) e no passado (decorridos cinco anos pregressos).

No momento da avaliação, 96,6% (n=56) dos indivíduos afirmou ser não fumador, 1,7% (n=1) ser fumador leve e 1,7% (n=1) ser fumador pesado. No entanto, relativamente ao passado, apenas 69,0% (n=40) afirmaram ser não fumadores, 17,2% (n=10) ser fumador leve e 13,8% (n=8) ser fumador pesado. Estes resultados encontram-se ilustrados na Figura III.9.

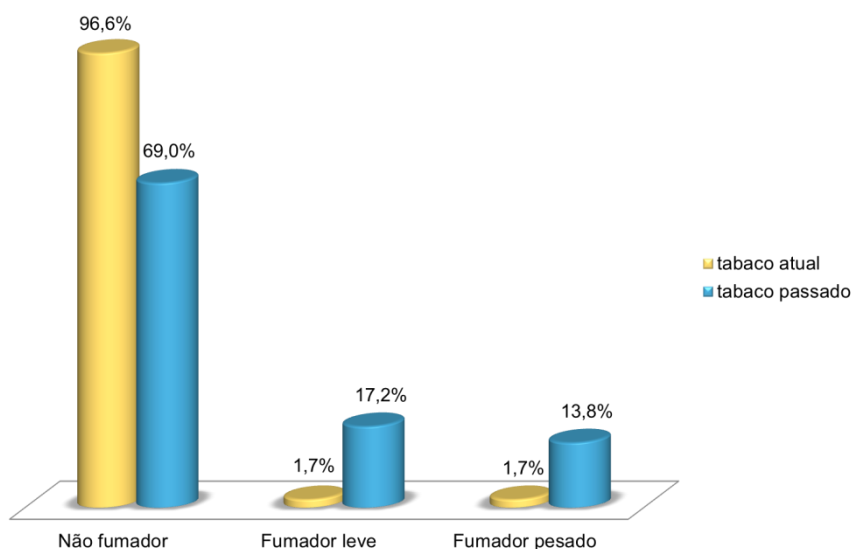


Figura III.9 – Distribuição dos indivíduos segundo o consumo de tabaco na atualidade e no passado (n=58).

Da avaliação dos dados do Quadro III.8 realçamos que: entre os 10 indivíduos fumadores leves no passado, 9 deixaram o hábito e apenas 1 manteve o comportamento; e entre os 8 fumadores pesados no passado, 7 deixaram o hábito e apenas 1 manteve o comportamento. Através do Teste de *McNemar Bowker* ( $p < 0,05$ ) para amostras emparelhadas e variáveis com 3 níveis de classificação, a hipótese nula de manutenção dos comportamentos em 5 anos foi rejeitada. Existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, o que significa que o consumo de tabaco era mais baixo no momento da observação (tabaco atualidade), comparativamente ao mesmo comportamento nos 5 anos anteriores.

Quadro III.8 – Distribuição do número de indivíduos da amostra segundo o consumo de tabaco na atualidade *versus* no passado (n=58)

		Tabaco passado			Total
		Não fumador	Fumador leve	Fumador pesado	
Tabaco atualidade	Não fumador	40	9	7	56
	Fumador leve	0	1	0	1
	Fumador pesado	0	0	1	1
Total		40	10	8	58

Na semana após cirurgia de colocação dos implantes, a grande maioria dos indivíduos afirmou ser não fumador (89,7%; n=51), ou fumador leve (6,9%; n=4). Apenas um indivíduo fez abstinência e outro afirmou ser fumador pesado, neste período.

### 3.6. Hábitos alcoólicos

O vinho, a cerveja e as bebidas brancas foram os grupos considerados na avaliação do consumo de álcool. As frequências absolutas e relativas são apresentadas no Quadro III.9, tanto para o consumo na atualidade como para o consumo na semana após a cirurgia de colocação dos implantes. O vinho foi a bebida mais frequentemente referida.

Quadro III.9 – Distribuição da amostra segundo o consumo de bebidas alcoólicas (vinho, cerveja e brancas) na atualidade e na semana pós-cirurgia (n=58)

		Álcool atualidade		Álcool cirurgia	
		N	%	n	%
<b>Vinho</b>	Não	30	51,7	41	70,7
	Sim	28	48,3	17	29,3
<b>Cerveja</b>	Não	56	96,6	57	98,3
	Sim	2	3,4	1	1,7
<b>Bebidas brancas</b>	Não	56	96,6	57	98,3
	Sim	2	3,4	1	1,7

n – número de indivíduos da amostra, % – percentagem de indivíduos na amostra.

Comparando os resultados observados em ambos os momentos (Quadro III.10) e, pelo Teste de *McNemar*, verificamos que existem diferenças comportamentais entre os momentos ( $p < 0,05$ ). Ou seja, se na semana pós-cirurgia 41 indivíduos não beberam vinho, na atualidade referiram consumir; e dos 17 que consumiram álcool na semana pós-cirurgia, apenas 1 indivíduo deixou de consumir.

O consumo de cerveja e de bebidas brancas era bastante menor, e não se verificaram diferenças entre ambos os momentos para nenhuma das bebidas. Em



ambos os grupos, dos 2 indivíduos que consumiram as referidas bebidas, um deixou o hábito e o outro manteve. Os restantes indivíduos não referiram consumir cerveja ou bebidas brancas.

Quadro III.10 – Distribuição dos indivíduos segundo o consumo de álcool (vinho, cerveja e bebidas brancas) na atualidade e na semana pós-cirurgia (n=58)

		<b>Vinho cirurgia</b>		Total
		Não	Sim	
<b>Vinho atualidade</b>	Não	29	1	30
	Sim	12	16	28
Total		41	17	58
		<b>Cerveja cirurgia</b>		Total
		Não	Sim	
<b>Cerveja atualidade</b>	Não	56	0	56
	Sim	1	1	2
Total		57	1	58
		<b>Bebidas brancas cirurgia</b>		Total
		Não	Sim	
<b>Bebidas brancas atualidade</b>	Não	56	0	56
	Sim	1	1	2
Total		57	1	58

### 3.7. Higiene oral e higiene da prótese removível

A análise da Figura III.10 permite verificar que, na globalidade da amostra, a higiene oral era boa, apresentando valores superiores a 50%, tanto para a higiene dentária como para a higiene da prótese.

No que respeita à higiene dentária, constatamos que 29 participantes (50,0%) apresentavam boa higiene dentária, 25 (43,1%) apresentavam higiene regular e apenas 4 (6,9%) apresentavam má higiene (Quadro III.11). Relativamente à higiene da prótese dentária removível implanto-suportada, realçamos o facto de 53 (31+22) indivíduos apresentarem higiene boa ou regular (53,4%+37,9%), e apenas 5 (8,6%) apresentarem má higiene (Quadro III.11).

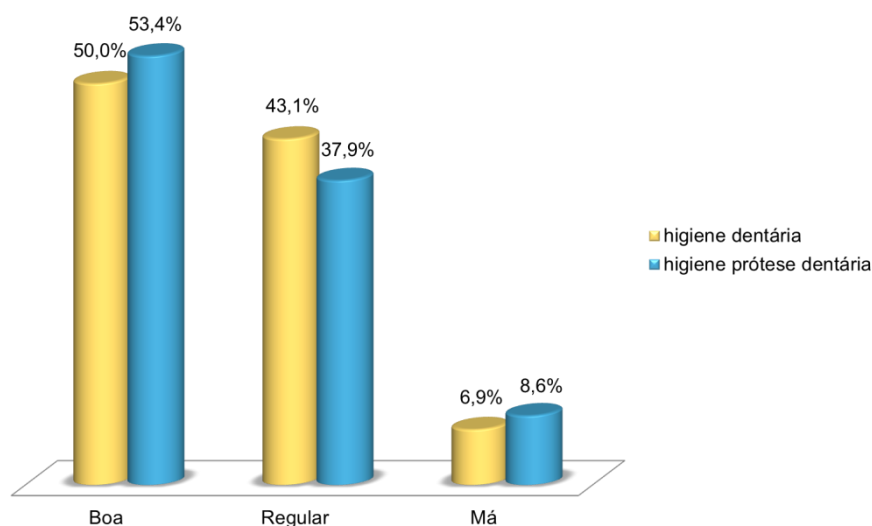


Figura III.10 – Distribuição segundo o nível de higiene oral (n=58).

Destaca-se a existência de uma associação estatisticamente significativa entre a higiene dentária e a higiene da prótese dentária ( $\chi^2=79,639^a$ ; gl=4;  $p<0,05$ ). Esta última, possuía um cariz frágil na medida em que mais de 20-25% das células apresentavam valores esperados inferiores a 5 (Quadro 11).

Quadro III.11 – Higiene dentária *versus* Higiene da prótese dentária (n=58)

		Higiene da prótese dentária			Total
		Boa	Regular	Má	
Higiene dentária	Boa	27	2	0	29
	Regular	4	20	1	25
	Má	0	0	4	4
Total		31	22	5	58

### 3.8. Patologia da mucosa oral

A patologia da mucosa oral ocorreu em apenas 2 indivíduos da totalidade da amostra, o que corresponde percentualmente a 3,4% da amostragem. Referem-se a um tumor da língua e uma fibrose traumática do lábio.

### 3.9. Biótipo gengival

Após análise do Quadro III.12, destacamos que o biótipo gengival normal predominava na amostra, contabilizando 58,6% (n=34) dos indivíduos. Os restantes 32,8% da amostra (n=19) apresentavam um biótipo fino (quantidade de gengiva aderida inferior a 2mm), e 8,6% da amostra (n=5) evidenciavam um biótipo espesso (quantidade de gengiva aderida superior a 2mm).

Pelo teste exato de *Fisher*, verificou-se que não existem associações significativas ( $p>0,05$ ) entre o biótipo gengival e as complicações biológicas peri-implantares, nem entre o biótipo e a exposição de metal do implante.

Quadro III.12 – Distribuição dos indivíduos segundo o biótipo gengival (n=58)

		n	%
<b>Biótipo gengival</b>	Normal (2mm)	34	58,6
	Fino (<2mm)	19	32,8
	Espesso (>2mm)	5	8,6

*n* – número de indivíduos da amostra, % – percentagem de indivíduos na amostra.

### 3.10. Uso anterior de prótese dentária

Na totalidade da amostra, 54 indivíduos (93,1%) já usavam prótese dentária antes da cirurgia de colocação dos implantes, sendo que todos referiram especificamente uma prótese removível convencional, acrílica ou esquelética.

### 3.11. Desdentação

A Figura III.11 ilustra a classificação dos indivíduos de acordo com a presença ou não de dentes naturais na cavidade oral. Da avaliação da mesma, verificamos que 60,3% (n=35) dos indivíduos da amostra era desdentado total e 39,3% (n=23) era desdentado parcial.

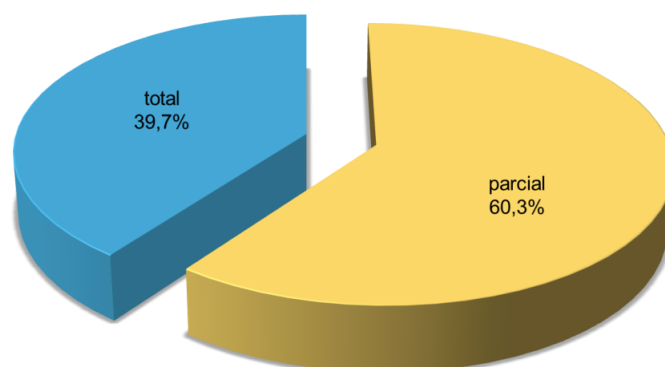


Figura III.11 – Distribuição da amostra segundo o tipo de desdentação (n=58).

### 3.12. Achados radiográficos

O Quadro III.13 sumariza os achados radiográficos avaliados. A grande percentagem da amostra (75,9%) não apresentava nenhum achado radiográfico entre os pesquisados. As classes osteonecrose, bolsas periodontais, dentes/raízes retidas e a perda óssea generalizada apresentaram frequências iguais ou inferiores a 5%. Com maior frequência foram identificadas bolsas peri-implantares, detetadas em 12,1% dos indivíduos da amostra.

Quadro III.13 – Frequência das classes relativas aos achados radiográficos (n=58)

Achados radiográficos	n	%
Não observados	44	75,9
Desajuste estrutura conexão	0	0,0
Perda óssea generalizada	3	5,2
Perda óssea localizada	0	0,0
Dentes ou raízes retidas	2	3,4
Quistos	0	0,0
Tumores	0	0,0
Implantes fraturados	0	0,0
Parafusos fraturados	0	0,0
Bolsas periodontais	1	1,7
Bolsas peri-implantares	7	12,1
Supraestruturas implantares fraturadas	0	0,0
Lesões dentárias periapicais	0	0,0
Lesões implantares periapicais	0	0,0
Implantes perdidos	0	0,0
Osteonecrose	1	1,7
Total	58	100,0

*n – número de indivíduos na amostra, % – percentagem de indivíduos na amostra.*

## 4. Avaliação protética

O Quadro III.14 apresenta a distribuição dos casos de reabilitação oral avaliados na amostra de participantes, de acordo com a(s) arcada(s) reabilitada(s) com sobredentadura(s) implanto-suportada(s) e o(s) sistema(s) de retenção envolvido(s).

Observamos que, na amostra de indivíduos portadores de sobredentaduras implanto-suportadas, a sobredentadura mandibular foi a reabilitação mais frequentemente encontrada (n=26), seguida da sobredentadura maxilar (n=21).

Quadro III.14 – Distribuição da amostra segundo a reabilitação oral e o sistema retentivo (n=58)

			n	% total
Reabilitação oral	Maxilar	Barra	14	24,1
		Bola	7	12,1
		Total	21	
	Mandibular	Barra	11	19,0
		Bola	15	25,9
		Total	26	
	Bimaxilar	Barra + barra	8	13,8
		Barra + Bola	2	3,4
		Bola + barra	1	1,7
		Total	11	
Total		58	100,0	

*n – número de indivíduos na amostra, % total – percentagem de indivíduos na totalidade da amostra.*

Destaca-se que a sobredentadura mandibular com retentores independentes tipo bola estava presente em 25,9% dos indivíduos (n=15) e a sobredentadura maxilar com sistema de barra estava presente em 24,1% (n=14). No conjunto, estes dois grupos perfaziam 50% da casuística de toda a amostra.

Salientamos ainda que 11 indivíduos apresentavam sobredentaduras em ambos os maxilares (reabilitação bimaxilar) com diferentes combinações de sistemas retentivos. Nestes casos, entre as três possibilidades, o sistema barra/barra foi observado em 8 indivíduos (13,8%).

#### 4.1. Caracterização das sobredentaduras

Paralelamente ao estudo da reabilitação dos participantes, as sobredentaduras foram avaliadas individualmente, perfazendo o total de 69 próteses removíveis implanto-suportadas. No Quadro III.15 apresenta-se a distribuição da amostra de sobredentaduras segundo a localização, extensão (tipo) e o sistema retentivo. É de notar que 46,4% das sobredentaduras eram maxilares e 53,6% eram mandibulares. Apenas 23,2% das sobredentaduras avaliadas eram parciais, e as restantes eram totais. Na totalidade da amostragem, foram avaliadas 44 sobredentaduras com sistema retentivo barra e 25 sobredentaduras com sistema retentivo tipo bola.

Quadro III.15 – Tipo e sistema retentivo das sobredentaduras, segundo a localização (n=69)

			Localização		Total
			Maxila	Mandibula	
Tipo	P. Parcial	n	8	8	16
		% segundo a coluna	25,0	21,6	23,2
		% segundo a linha	50,0	50,0	100,0
	P. Total	n	24	29	53
		% segundo a coluna	75,0	78,4	76,8
		% segundo a linha	45,3	54,7	100,0
Total	n		32	37	69
	% segundo a coluna		100,0	100,0	100,0
	% segundo a linha		46,4	53,6	100,0
Sistema retentivo	Barra	n	24	20	44
		% segundo a coluna	75,0	54,1	63,8
		% segundo a linha	54,5	45,5	100,0
	Bola	n	8	17	25
		% segundo a coluna	25,0	45,9	36,2
		% segundo a linha	32,0	68,0	100,0
Total	n		32	37	69
	% segundo a coluna		100,0	100,0	100,0
	% segundo a linha		46,4	53,6	100,0

*n – número de indivíduos da amostra, % – percentagem de indivíduos na amostra.*

Tal como se ilustra na Figura III.12, existia um equilíbrio na distribuição das sobredentaduras maxilares e mandibulares, segundo a extensão da prótese. O

mesmo não se verifica na distribuição das sobredentaduras maxilares e mandibulares segundo o sistema retentivo. De facto, no grupo bola (implantes independentes), a percentagem de sobredentaduras mandibulares (68,0%) é mais elevada que a das maxilares.

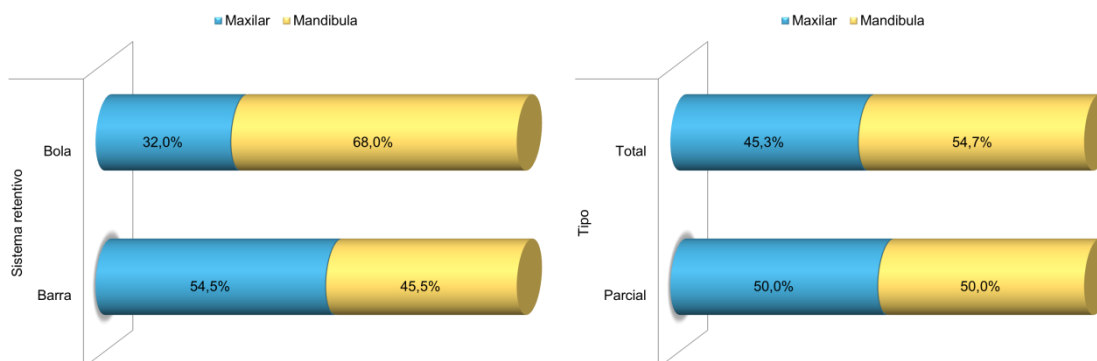


Figura III.12 – Distribuição do tipo de sobredentadura e do sistema retentivo, segundo a localização (n=69).

Nesta investigação, foram clinicamente examinados todos os implantes que suportavam a(s) sobredentadura(s). Assim, no total, foram observados e classificados 229 implantes dentários, sendo que o número de implantes analisados por sobredentadura variava entre 1 e 5, tal como se observa na Figura III.13. Apenas uma sobredentadura era suportada por 5 implantes (1,4%) e apenas 4 sobredentaduras, todas parciais, eram suportadas por 1 implante (5,8%). O grupo das sobredentaduras suportadas por 4 implantes foi o mais frequente, representando 59,4% (n=41) da casuística, seguido das sobredentaduras suportadas por 2 e por 3 implantes que representam 18,8% e 14,5% da totalidade das sobredentaduras analisadas.

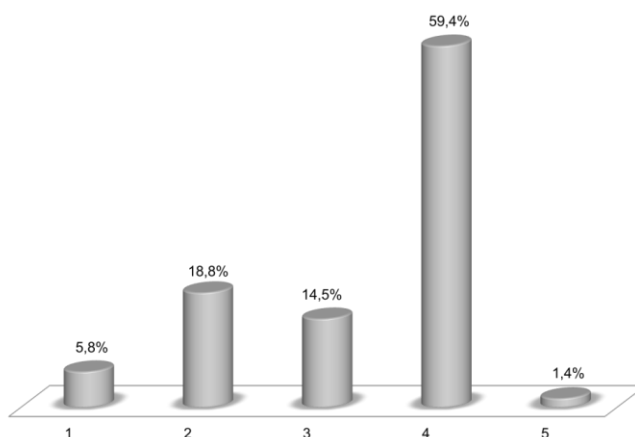


Figura III.13 – Número de implantes de suporte das sobredentaduras (n=69).

## 4.2. Tempo em função

A variável tempo em função das sobredentaduras apresentava uma média de 55,1 meses (correspondente a 4,6 anos), com um tempo mínimo de 8 meses e um tempo máximo de 156 meses. Podemos constatar na Figura III.14 que esta variável possuía uma distribuição assimétrica, sendo que um quarto das próteses analisadas estavam em função há menos de 2 anos e outro quarto estavam há mais de 7 anos em função.

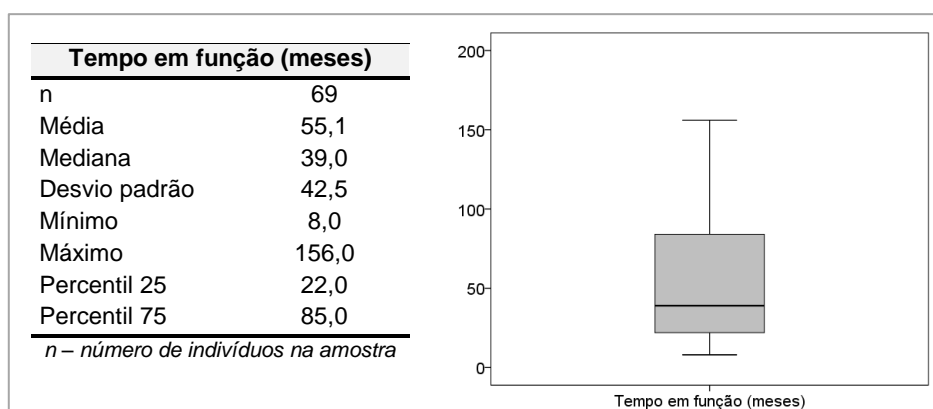


Figura III.14 – Caracterização e distribuição da amostra segundo o tempo em função (n=69).

## 4.3. Arcada antagonista

No Quadro III.16 observa-se a distribuição dos indivíduos de acordo com as opções dentárias da arcada antagonista. Verifica-se que todas as sobredentaduras tinham oponente, sendo que as classes prótese total removível e sobredentadura sobre implantes eram as mais frequentes, seguidas das classes dentes naturais e prótese parcial removível. Com frequências inferiores a 10%, seguiam-se as classes relativas às próteses fixas (sobre dentes, sobre implantes, e sobre dentes + sobre implantes) e às sobredentaduras sobre dentes.



Quadro III.16 – Frequência das classes relativas à arcada antagonista (n=58)

Arcada antagonista	n	%
Sem oponência	0	0,0
Dentes naturais	11	19,0
Prótese fixa sobre dentes	2	3,4
Prótese fixa sobre implantes	4	6,9
Prótese total removível	13	22,4
Prótese parcial removível	10	17,2
Prótese flexível	0	0,0
Sobredentadura sobre dentes	2	3,4
Sobredentadura sobre implantes	12	20,7
Prótese fixa sobre dentes + prótese fixa sobre implantes	4	6,9
Total	58	100,0

*n – número de indivíduos na amostra, % – percentagem de indivíduos na amostra.*

A Figura III.15 ilustra a distribuição da amostra segundo a arcada antagonista para cada resultado (classificado em complicação biológica ou sucesso), permitindo verificar que dentro das classes de sobredentadura sobre implantes, sobredentadura sobre dentes, prótese parcial removível e prótese fixa sobre dentes, metade dos casos apresentava complicações biológicas peri-implantares e a outra metade não. Verificamos ainda que, nos casos em que a arcada antagonista apresentava prótese total removível e dentição natural a percentagem de complicação biológica foi superior ao sucesso. Todos os casos em que a arcada antagonista consistia numa combinação de prótese fixa sobre dentes e prótese fixa sobre implantes (6,9%; n=4) apresentavam complicações. Por outro lado, todos os casos em que a arcada antagonista consistia em prótese fixa sobre dentes foram considerados sucesso.

Pela variabilidade encontrada e por falta de elementos em cada classe, não foi possível inferir ou afirmar claramente que algum grupo antagonista tem relação com o sucesso da reabilitação oral com sobredentaduras implanto-suportadas.

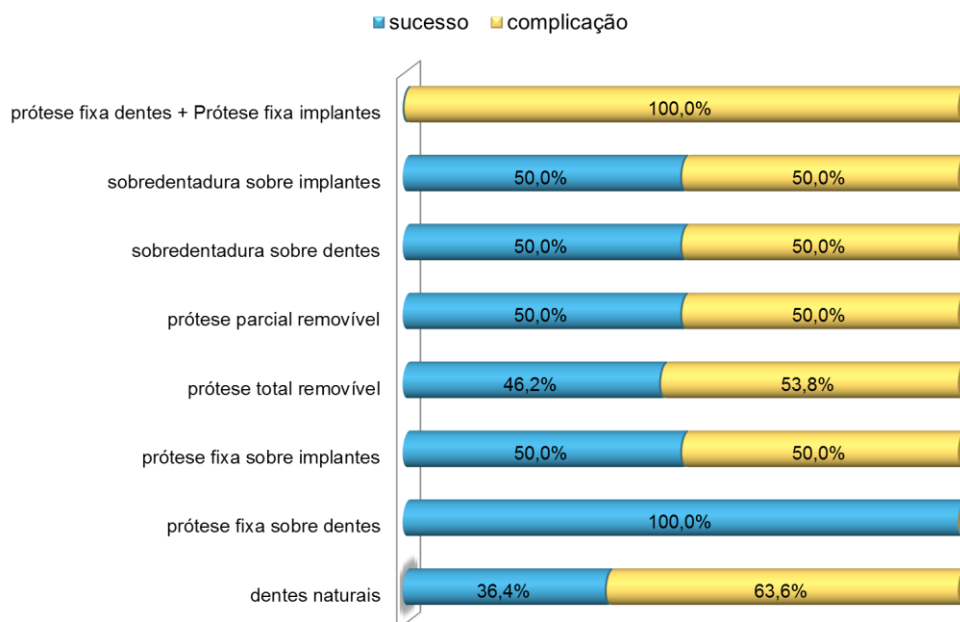


Figura III.15 – Distribuição dos indivíduos segundo a arcada antagonista para cada resultado (n=58).

#### 4.4. Avaliação oclusal

A distribuição da amostra segundo os parâmetros oclusais apresenta-se no Quadro III.17. Salientamos que todos os indivíduos apresentavam classe I no que respeita à relação intermaxilar sagital e que nenhum apresentava mordida cruzada, mordida aberta, bruxismo ou interferências oclusais evidentes. Verificaram-se ainda frequências baixas (inferiores a 10%) para mobilidade dentária e facetas de desgaste dentário, respetivamente 6,9% e 3,4% dos casos.

No que concerne à oclusão sobre os implantes, podemos concluir que todos os casos apresentavam uma oclusão correta (13,8%; n=8) ou regular (86,2%; n=50). Quanto à mastigação, é de realçar que em 86,2% dos casos da amostra, era bilateral.

Relativamente ao grau de desdentação de ambas as arcadas dentárias, todos os indivíduos apresentavam pelo menos uma perda dentária em ambos os maxilares. A desdentação completa da maxila e da mandíbula correspondia a 63,8% e 56,9% dos casos, respetivamente.

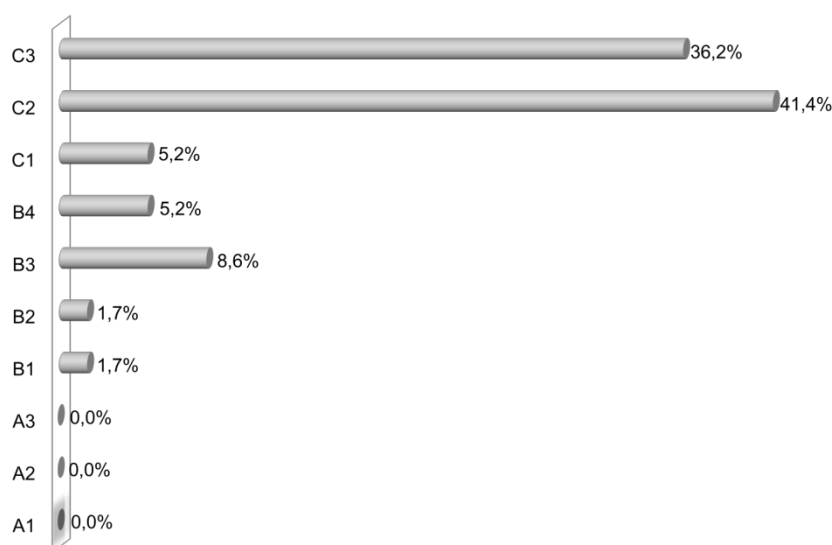
Quadro III.17 – Parâmetros da avaliação oclusal (n=58)

		n	%
<b>Relação Intermaxilar Plano Sagital</b>	Classe I	58	100,0
	Classe II	0	0,0
	Classe III	0	0,0
	Total	58	
<b>Mordida Cruzada</b>	Não	58	100,0
	Sim	0	0,0
	Total	58	
<b>Mordida Aberta</b>	Não	58	100,0
	Sim	0	0,0
	Total	58	
<b>Mobilidade Dentária</b>	Não	54	93,1
	Sim	4	6,9
	Total	58	
<b>Bruxismo</b>	Não	58	100,0
	Sim	0	0,0
	Total	58	
<b>Facetas de Desgaste Dentário</b>	Não	56	96,6
	Sim	2	3,4
	Total	58	
<b>Interferências Oclusais Evidentes</b>	Não	58	100,0
	Sim	0	0,0
	Total	58	
<b>Mastigação</b>	Unilateral	8	13,8
	Bilateral	50	86,2
	Total	58	
<b>Oclusão sobre implantes</b>	Correta	8	13,8
	Regular	50	86,2
	Incorreta	0	0,0
	Total	58	
<b>Desdentação maxilar</b>	Sem desdentação	0	0,0
	Parcial	21	36,2
	Completa	37	63,8
	Total	58	
<b>Desdentação mandibular</b>	Sem desdentação	0	0,0
	Parcial	25	43,1
	Completa	33	56,9
	Total	58	

*n – número de indivíduos na amostra, % – percentagem de indivíduos na amostra.*

#### 4.4.1. Classificação de *Eichner*

Da análise da Figura III.16 é possível verificar que nenhum indivíduo apresentava quatro zonas de contacto posteriores (correspondente ao grupo A) e que as classes C2 e C3 foram as mais frequentemente encontradas, as quais correspondiam a desdentados unimaxilares ou bimaxilares, respetivamente. No entanto, é de salientar que, se na arcada oposta à sobredentadura existisse uma reabilitação fixa, era considerada presença de dentes nessa arcada, o que justifica a diferença observada na percentagem de indivíduos desdentados totais (39,7%) e de indivíduos na classe C3 de *Eichner* (36,2%; n=21).



A – Quatro zonas de contacto posteriores; A1 – Sem perdas dentárias, todos os dentes presentes; A2 – Com perdas apenas num dos maxilares; A3 – Com perdas nos dois maxilares; B – Existência de contactos, embora parciais; B1 – Três zonas de suporte; B2 – Duas zonas de suporte; B3 – Uma zona de suporte; B4 – Sem suporte posterior mas com contactos a nível anterior; C – Sem contactos maxilares/mandibulares; C – Com dentes presentes quer no maxilar quer na mandíbula; C2 – Com dentes presentes apenas num dos maxilares (desdentado unimaxilar); C3 – Sem dentes nos dois maxilares (desdentado total).

Figura III.16 – Distribuição da amostra de segundo a Classificação de *Eichner* (n=58).

#### 4.5. Complicações das sobredentaduras

A Figura III.17 representa graficamente a distribuição das complicações na amostra de sobredentaduras em estudo. Verificamos que as complicações biológicas e protéticas ocorreram em 55,1% (n=38) e em 69,6% (n=40) das sobredentaduras, respetivamente.

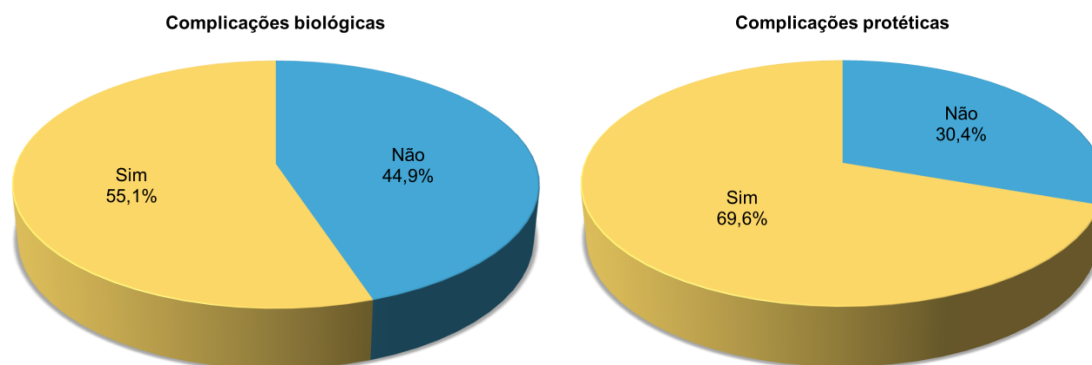


Figura III.17 – Complicações biológicas e protéticas das sobredentaduras (n=69)

#### 4.5.1. Complicações biológicas

Da análise da Figura III.18 verificamos que, entre as complicações biológicas consideradas no momento da observação, a peri-implantite estava presente em 29,0% das sobredentaduras (n=20) e, a mucosite peri-implantar foi a complicação mais frequente, presente em 42,0% (n=29) das sobredentaduras.

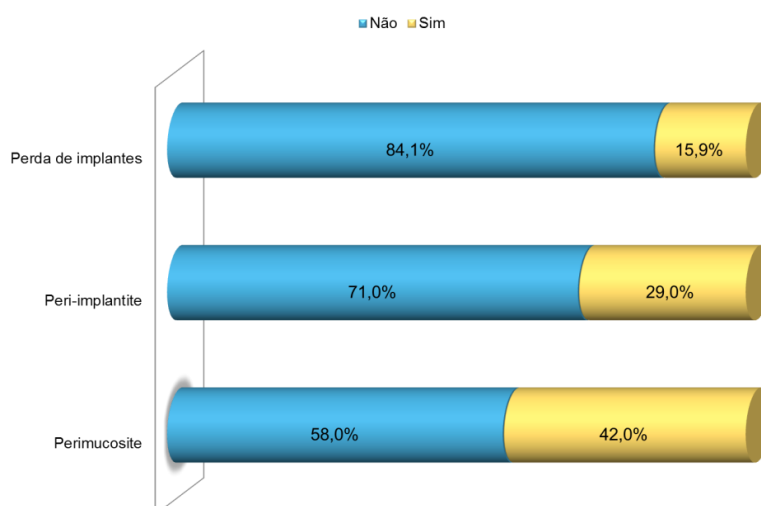


Figura III.18 – Complicações biológicas na amostra de sobredentaduras (n=69).

Verificamos ainda que a perda de implantes ocorreu em 11 sobredentaduras. A distribuição da perda de implantes antes ou após a colocação da prótese, ou seja, precoce ou tardia, ilustra-se na Figura III.19, em que é

possível verificar que entre os 15,9% dos casos de perda de implantes, 11,6% eram perdas precoces (n=8) e 4,3% eram perdas tardias (n=3).

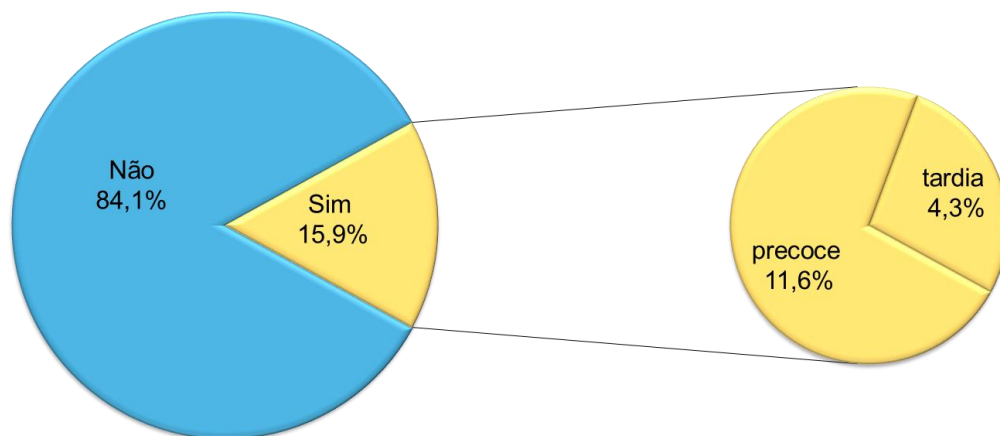


Figura III.19 – Perda de implantes e distribuição segundo o momento da perda (n=69).

Não existiam diferenças estatisticamente significativas ( $p>0,05$ ) entre os grupos maxila e mandíbula (localização), no que respeita às complicações biológicas.

Na Figura III.20 é possível verificar que a mucosite peri-implantar ocorria minoritariamente em sobredentaduras parciais (10,3%, n=3), comparativamente com as totais (89,7%, n=26). Ou seja, das 29 sobredentaduras que apresentavam mucosite, 3 eram parciais e 26 eram totais.

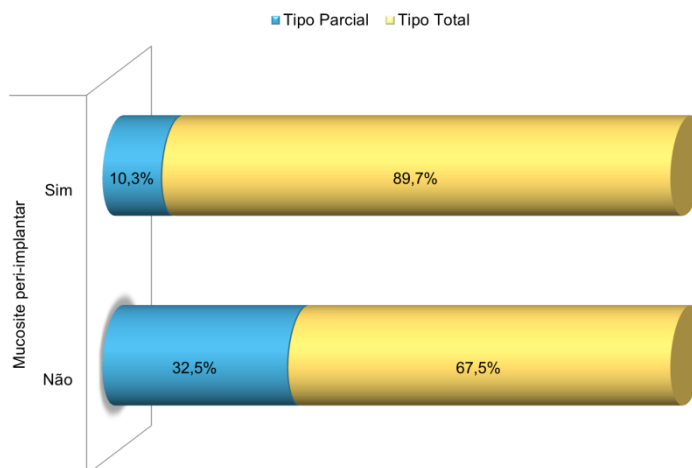


Figura III.20 – Distribuição da mucosite peri-implantar segundo a extensão da sobredentadura (n=69).

A extensão da prótese foi considerada em análise univariada e verifica-se que a mucosite estava mais associada com prótese total (aproximadamente 4x) comparativamente à prótese parcial (Quadro III.18).

Quadro III.18 – Análise univariada para a mucosite peri-implantar

	B	S.E.	Wald	gl	Valor p	Exp(B)	IC a 95% para exp(B)	
							LI	LS
Tipo de sobredentadura	1,429	0,697	4,201	1	0,040	4,173	1,065	16,356
Constante	-2,895	1,310	4,882	1	0,027	0,055		

*B – regressão logística contendo apenas a variável B; S.E. – estimativa do erro padrão para o coeficiente estimado; Wald – estatística de Wald; gl – graus de liberdade; Valor (p) – valor prova associado à significância da estatística de Wald; exp (B) – estimativa da razão das possibilidades; IC – intervalo de confiança a 95% para a razão das possibilidades, LI – limite inferior, LS – limite superior.*

Na Figura III.21 podemos visualizar que as complicações biológicas em geral, e a mucosite especificamente, tendiam a estar mais associadas ao sistema retentivo barra. Através do teste exato de *Fisher* comprovou-se que existia uma associação significativa ( $p=0,019$ ), e que a possibilidade de ter complicação biológica com o sistema retentivo barra era 3 vezes maior, quando comparado com o sistema bola (Quadro III.19).

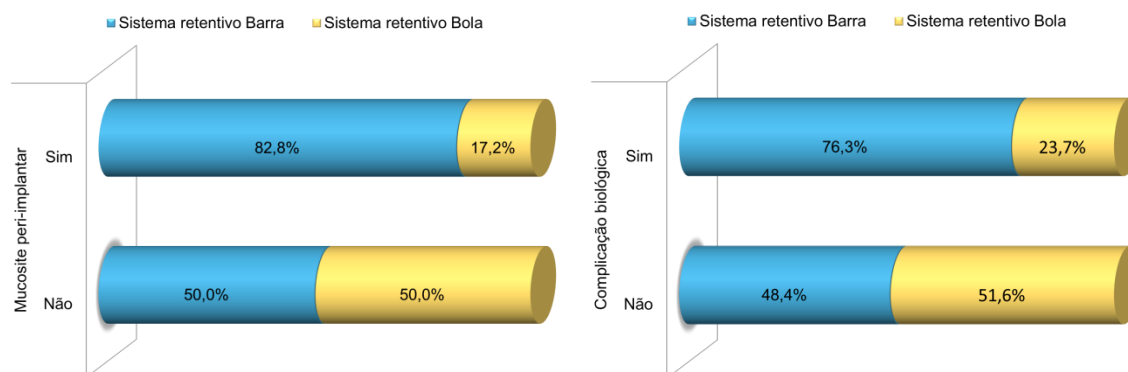


Figura III.21 – Distribuição das complicações biológicas e da mucosite segundo o sistema retentivo da sobredentadura (n=69).

Quadro III.19 – Análise univariada para a complicação biológica peri-implantar

	B	S.E.	Wald	gl	Valor p	Exp(B)	IC a 95% para exp(B)	
							LI	LS
Sistema retentivo	1,235	0,524	5,548	1	0,019	3,437	1,230	9,602
Constante	-0,575	0,417	1,907	1	0,167	0,563		

*B – regressão logística contendo apenas a variável B; S.E. – estimativa do erro padrão para o coeficiente estimado; Wald – estatística de Wald; gl – graus de liberdade; Valor (p) – valor prova associado à significância da estatística de Wald; exp (B) – estimativa da razão das possibilidades; IC – intervalo de confiança a 95% para a razão das possibilidades, LI – limite inferior, LS – limite superior.*

#### 4.5.2. Complicações protéticas

A distribuição das diferentes complicações protéticas das sobredentaduras está representada na Figura III.22. É notório que a substituição de retentores, a necessidade de reajustes ou rebasamentos e a hipertrofia gengival foram as complicações protéticas mais frequentes das sobredentaduras com frequências relativas de 60,9%, 42,0% e 39,1% respetivamente. Pelo contrário, a fratura da infraestrutura, os desajustes oclusais e a substituição do sistema retentivo foram as complicações protéticas menos observadas, com percentagens inferiores a 10%. A substituição do sistema retentivo ocorreu em 5 casos, sendo que apenas um sistema foi alterado de bola para barra. Nos restantes, o sistema barra foi substituído por sistemas de pilares independentes.

Efetuada o teste exato de *Fisher*, verificamos que, no que respeita às complicações protéticas, não existiam diferenças estatisticamente significativas ( $p>0,05$ ) entre os grupos maxilar e mandibular (localização), nem entre os grupos barra e bola (sistema retentivo).

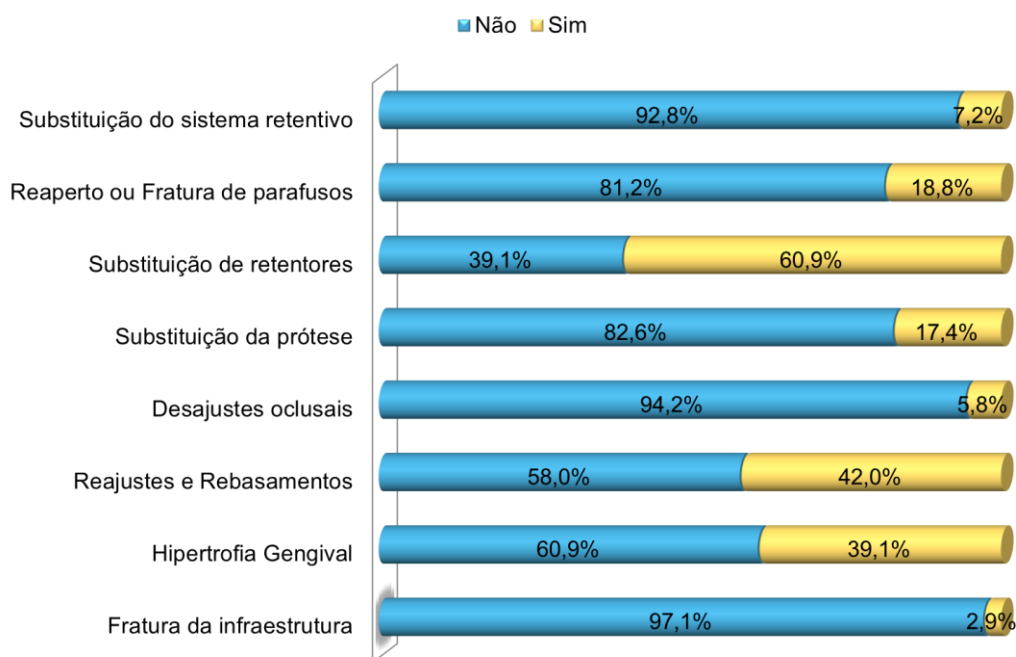


Figura III.22 – Frequência de complicações protéticas na amostra (n=69).



No entanto, tal como é possível observar na Figura III.23, a hipertrofia gengival tendia a estar mais presente quando o sistema retentivo era barra, sendo que apenas 7,4% ocorria em sistemas tipo bola.

Ainda relativamente à hipertrofia gengival, através do teste de *Mann-Whitney*, foram detetadas diferenças significativas na MQ ( $p < 0,05$ ), ou seja, os valores médios da MQ eram superiores quando estava presente hipertrofia gengival.

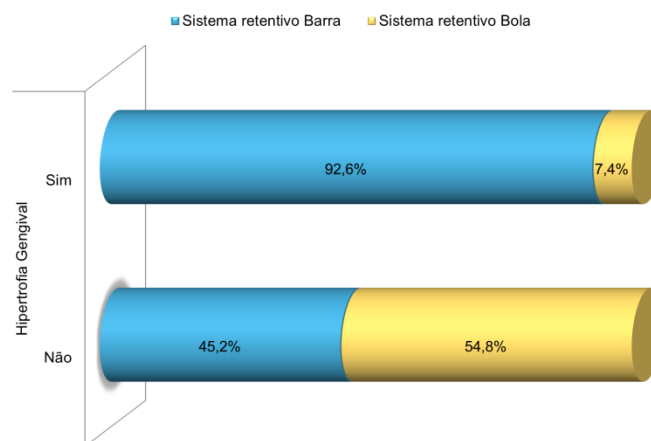


Figura III.23 – Distribuição da hipertrofia gengival segundo o sistema retentivo das sobredentaduras (n=69).

A distribuição do número total de consultas motivadas pela(s) sobredentadura(s) está representada na Figura III.24. Aplicando um teste de correlação não paramétrico (Quadro III.20) no grupo de sobredentaduras com dados disponíveis acerca do histórico das consultas médico-dentárias (N=43), verificamos que existia uma associação significativa ( $r_s = 0,435$ ;  $p < 0,05$ ) entre o tempo em função e o número de consultas por ano, devido a manutenção protética. O valor do teste de *Mann-Whitney* ( $p = 0,032$ ) confirmou que o valor mediano do número total de consultas era significativamente maior com o sistema barra.

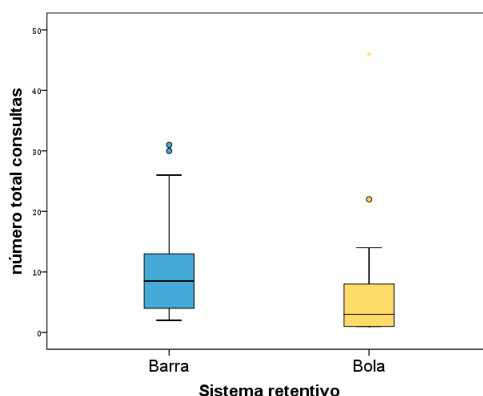


Figura III.21 – Distribuição do número total de consultas segundo o sistema retentivo das sobredentaduras (n=69).

Quadro III.20 – Coeficientes de *Spearman* para a associação tempo em função / número total de consultas

		Tempo em função	Número total de consultas
Tempo em função	$r_s$	1,000	0,435
	Valor p	.	0,004
	n	69	43
Número total de consultas	$r_s$	0,435	1,000
	Valor p	0,004	.
	n	43	43

$r_s$  – coeficiente de *Spearman*, n – número total de indivíduos, valor p – valor prova

Finalmente, pela fórmula “nº total de consultas / tempo em função x 12” calculamos a média de consultas por ano. A caracterização estatística da variável é apresentada na Figura III.25. Apesar da média do número de consultas por ano ser ligeiramente superior com o sistema barra do que com o sistema bola, é de salientar que existem *outliers* que podem enviesar os resultados.

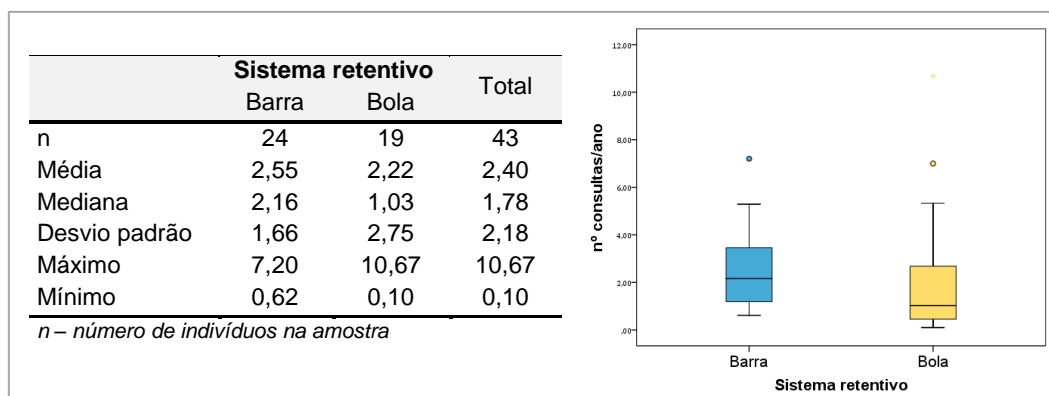


Figura III.25 – Distribuição da variável número de consultas por ano (n=69).

## 5. Caracterização cirúrgica e pós-cirúrgica

De acordo com o apresentado no Quadro III.21, a maior parte dos indivíduos realizaram cirurgia simples, o que corresponde a 77,6% da amostra (n=45), e os restantes 22,4% (n=13) realizaram cirurgia com enxerto ósseo e/ou biomateriais.

É de salientar que, na amostra em estudo, o comportamento pós-cirúrgico estava diretamente relacionado com a técnica implantar utilizada. Ou seja, sempre que foi usada uma prótese removível (parcial ou total) no período de osteointegração, esta foi colocada sobre a mucosa ou sobre os parafusos de cicatrização de acordo com o recurso a implantes submergidos ou a implantes não submergidos, respetivamente.

Tal como se representa no Quadro III.21, nenhum paciente esteve sem prótese durante esse mesmo período, e as frequências relativas encontradas para ambas as variáveis são iguais. No período entre a cirurgia de inserção de implantes até à colocação de sobredentadura, 45 indivíduos (77,6%) usaram prótese removível sobre a mucosa pois os implantes foram submergidos. Os restantes 13 indivíduos (22,4%) usaram prótese sobre os parafusos de cicatrização uma vez que os implantes não foram submergidos.

Quadro III.21 – Distribuição da amostra segundo a técnica implantar e o comportamento pós-cirúrgico (n=58)

		n	%
<b>Tipo de cirurgia</b>	Simple	45	77,6
	Com enxerto ósseo e/ou biomateriais	13	22,4
<b>Técnica implantar</b>	Implantes submergidos	45	77,6
	Implantes não submergidos	13	22,4
<b>Comportamento pós-cirúrgico</b>	Sem prótese	0	0,0
	Prótese sobre a mucosa	45	77,6
	Prótese sobre parafusos de cicatrização	13	22,4

*n – número de indivíduos da amostra, % – percentagem de indivíduos na amostra.*

Pelo teste exato de *Fisher*, foram pesquisadas eventuais associações entre o tipo de cirurgia e as diversas complicações consideradas, mas não se mostraram significativas ( $p>0,05$ ).

Apesar do tipo de cirurgia não ter sido associado à perda de implantes nem ao momento da perda, salienta-se que a perda de implantes foi mais frequente nos casos de cirurgia com enxerto (5 em 13), comparativamente com a cirurgia simples (6 em 45) e que as perdas tardias ocorreram sempre em casos de cirurgia com enxerto.

No que respeita à técnica implantar, verificaram-se mais perdas com implantes submergidos do que com implantes não submergidos, mas também não foram encontradas associações significativas ( $p>0,05$ ) com a complicação.

## 6. Análise genotípica – polimorfismos da interleucina-1

Após análise dos resultados laboratoriais, foi possível determinar a prevalência dos polimorfismos nas posições -889 do gene *IL1A* e +3953 do gene *IL1B* numa população portuguesa reabilitada com sobredentaduras implanto-suportadas. As Figura III.26 e III.27 ilustram a presença ou ausência dos alelos 1 (C na posição -889) e 2 (T na posição -889) do gene *IL1A*, dos alelos 1 (C na posição +3953) e 2 (T na posição +3953) do gene *IL1B*, e do genótipo composto da IL1, na amostra estudada.

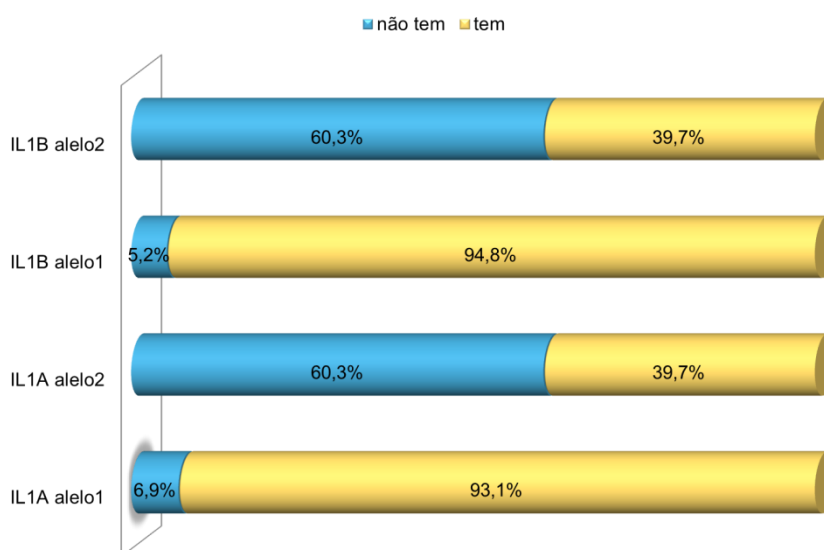


Figura III.26 – Composição alélica da amostra, relativamente aos genes *IL1A*-889 e *IL1B*+3953 (n=58).

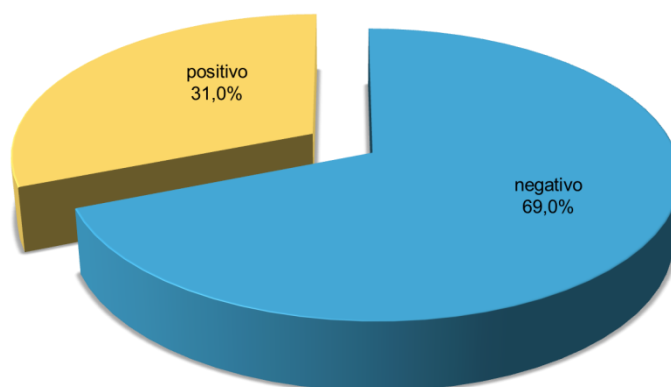


Figura III.27 – Distribuição da amostra segundo o genótipo combinado da IL1 (n=58).

Através do teste binomial exato (*R software*) foram calculadas as estimativas de prevalência e os respetivos IC a 95% para cada polimorfismo e para o genótipo positivo da IL1 (Quadro III.22).

Nesta população portuguesa reabilitada com implantes dentários, a frequência do polimorfismo do gene *IL1A* na posição -889 foi de 39,7% (n=23), tal como a prevalência encontrada do polimorfismo do gene *IL1B* na posição +3953 na mesma população.

Salienta-se que a prevalência estimada de indivíduos com genótipo positivo (presença de pelo menos uma cópia do alelo 2 de ambos os genes) era de 31,0% com um intervalo de confiança a 95% [19,5%, 44,5%]. Com 95% de certeza, é possível afirmar que o verdadeiro valor da prevalência na população estudada para o genótipo combinado da IL1 está compreendido entre 19,5 e 44,5%.

Quadro III.22 – Composição alélica (*IL1A*-889 e *IL1B*+3953) e genotípica (*IL1*) da amostra (n=58)

		n	%	IC a 95%
<i>IL1A</i> alelo 1	Ausente	4	6,9	83,3-98,1
	Presente	54	93,1	
<i>IL1A</i> alelo 2	Ausente	35	60,3	27,0-53,4
	Presente	23	39,7	
<i>IL1B</i> alelo 1	Ausente	3	5,2	85,6-98,9
	Presente	55	94,8	
<i>IL1B</i> alelo 2	Ausente	35	60,3	27,0-53,4
	Presente	23	39,7	
Genótipo <i>IL1</i>	Negativo	40	69,0	19,5-44,5
	Positivo	18	31,0	

*n* - número de indivíduos da amostra, % - percentagem de indivíduos na amostra ou estimativa pontual da prevalência, IC - intervalo de confiança a 95% para cada prevalência.

No que respeita à frequência dos alelos 1, 2, 3, 4 e 5 do gene *IL1RN+2018 VNTR*, salienta-se que os alelos 1 e 2 do gene *IL1RN* não foram encontrados na população portuguesa estudada. Nesta população, o alelo 5 foi o mais frequente correspondendo a 58,6% de indivíduos portadores, seguido dos alelos 4 e 3 com frequências relativas de 48,3% e 10,3% respetivamente.

Com recurso ao Teste Binomial Exato também calculámos as estimativas de prevalência e os respetivos IC a 95%, tanto dos alelos como dos genótipos do gene *IL1RN* presentes na amostra (Quadro III.23). Destaca-se o facto de, entre os 15 genótipos possíveis do gene *IL1RN+2018 VNTR*, não se ter observado nenhuma das seguintes combinações genotípicas: 1/1, 1/2, 1/3, 1/4, 1/5, 2/2, 2/3, 2/4, 2/5 e 3/5. Assim, apenas detetamos as combinações 3/3, 3/4, 4/4, 4/5 e 5/5.

A estimativa pontual da prevalência do genótipo *IL1RN* 5/5 foi de 46,6%, seguida da do genótipo *IL1RN* 4/4 com 31,0%, sendo que no conjunto perfaziam mais de 75% da amostra.

Quadro III.23 – Composição alélica e genotípica *IL1RN* da amostra (n=58)

	%	IC a 95%
<i>IL1RN</i> alelo 1	0,0	
<i>IL1RN</i> alelo 2	0,0	
<i>IL1RN</i> alelo 3	10,3	3,9-21,2
<i>IL1RN</i> alelo 4	48,3	34,9-61,8
<i>IL1RN</i> alelo 5	58,6	44,9-71,4
Genótipo <i>IL1RN</i> 3/3	5,2	1,1-14,4
Genótipo <i>IL1RN</i> 3/4	5,2	1,1-14,4
Genótipo <i>IL1RN</i> 4/4	31,0	19,5-44,5
Genótipo <i>IL1RN</i> 4/5	12,1	5,0-23,3
Genótipo <i>IL1RN</i> 5/5	46,6	33,3-60,1

*n* - número de indivíduos da amostra, % - estimativa pontual da prevalência, IC - intervalo de confiança a 95% para cada prevalência.

## 6.1. Complicações biológicas e composição genotípica

Os Quadros III.24 e III.25 permitem observar de forma clara a distribuição das complicações biológicas segundo a composição alélica e genotípica dos genes da interleucina-1 (*IL1A*, *IL1B* e *IL1RN*). Os Quadros III.26 e III.27 sumarizam os resultados do teste de *Fisher* para as diferentes associações entre as

complicações biológicas peri-implantares e a composição alélica e genotípica desses mesmos genes. Lembramos que, devido à falta de casos de fístula e mobilidade/dor (ver Figura III.5), estas variáveis não foram consideradas nas associações pesquisadas.

Pelo teste exato de *Fisher* ( $p=0,030$ ), podemos afirmar que não ter o alelo 1 do gene *IL1A* favorece a mucosite, sendo que dos 4 indivíduos que não têm o referido alelo, todos apresentavam mucosite peri-implantar (Quadro III.27). No entanto, devido ao número reduzido de casos no grupo sem mucosite e sem o alelo 1 do gene *IL1A*, o resultado poderá não ter validade.

Relativamente a todas as outras associações (Quadro III.27), não existe evidência suficiente para provar que as características estão associadas. Por isso, não rejeitamos a hipótese nula ( $p>0,05$ ).

Quadro III.24 – Frequência absoluta das complicações biológicas segundo a composição alélica e genotípica dos genes *IL1* (n=58)

		<i>IL1A</i> alelo1		<i>IL1A</i> alelo2		<i>IL1B</i> alelo1		<i>IL1B</i> alelo2		Genótipo <i>IL1</i>	
		não tem	tem	não tem	tem	não tem	tem	não tem	tem	negativo	positivo
<b>Eritema</b>	não	1	37	23	15	1	37	25	13	28	10
	sim	3	17	12	8	2	18	10	10	12	8
<b>Supuração</b>	não	4	49	31	22	3	50	32	21	36	17
	sim	0	5	4	1	0	5	3	2	4	1
<b>Fistula</b>	não	4	53	34	23	3	54	34	23	39	18
	sim	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0
<b>Mobilidade/dor</b>	não	4	53	34	23	3	54	34	23	39	18
	sim	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0
<b>Mucosite</b>	não	0	33	20	13	1	32	22	11	24	9
	sim	4	21	15	10	2	23	13	12	16	9
<b>Peri-implantite</b>	não	2	38	26	14	1	39	27	13	30	10
	sim	2	16	9	9	2	16	8	10	10	8
<b>Perda precoce implantes</b>	não	2	47	32	17	2	47	31	18	36	13
	sim	2	7	3	6	1	8	4	5	4	5
<b>Perda tardia implantes</b>	não	4	52	34	22	3	53	34	22	39	17
	sim	0	2	1	1	0	2	1	1	1	1

Considerando a composição alélica do gene *IL1RN*, existe uma associação significativa ( $p=0,045$ ) entre o alelo 5 e a mucosite peri-implantar, sendo que entre os 34 indivíduos portadores do referido alelo, 23 não apresentavam aquela complicação (Quadro III.25).

Para os restantes alelos presentes na amostra (alelos 3 e 4) não há evidência suficiente para provar que estejam associados com alguma das complicações biológicas (Quadro III.25). O teste exato de *Fisher* confirmou a não associação também para a perda de implantes em geral ( $p>0,05$ ).

O teste de qui-quadrado de *Pearson* indica que não existe associação significativa ( $p>0,05$ ) com a perda de implantes, quando considerada a extensão da perda (sem perda, unitária ou múltipla).

Quadro III.25 – Frequência absoluta das complicações biológicas segundo a composição alélica e genotípica do gene *IL1RN* (n=58)

		<i>IL1RN</i> alelo3		<i>IL1RN</i> alelo4		<i>IL1RN</i> alelo5		Genótipo <i>IL1RN</i>				
		não tem	tem	não tem	tem	não tem	tem	3/3	3/4	4/4	4/5	5/5
<b>Eritema</b>	não	36	2	19	19	15	23	1	1	13	5	18
	sim	16	4	11	9	9	11	2	2	5	2	9
<b>Supuração</b>	não	48	5	29	24	21	32	3	2	16	6	26
	sim	4	1	1	4	3	2	0	1	2	1	1
<b>Fistula</b>	não	51	6	30	27	24	33	3	3	18	6	27
	sim	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
<b>Mobilidade/ dor</b>	não	51	6	30	27	23	34	3	3	17	7	27
	sim	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
<b>Perimucosite</b>	não	31	2	19	14	10	23	1	1	8	5	18
	sim	21	4	11	14	14	11	2	2	10	2	9
<b>Peri-implantite</b>	não	36	4	21	19	16	24	2	2	12	5	19
	sim	16	2	9	9	8	10	1	1	6	2	8
<b>Perda precoce implantes</b>	não	43	6	25	24	21	28	3	3	15	6	22
	sim	9	0	5	4	3	6	0	0	3	1	5
<b>Perda tardia implantes</b>	não	51	5	28	28	23	33	2	3	18	7	26
	sim	1	1	2	0	1	1	1	0	0	0	1



Quadro III.26 – Resultados do teste exato de *Fisher* para as associações entre as complicações e o alelo ou genótipo *IL1RN*

Teste exato de <i>Fisher</i>	valor p	Resultado
eritema * <i>IL1RN</i> alelo3	0,100	NS
eritema * <i>IL1RN</i> alelo4	0,466	NS
eritema * <i>IL1RN</i> alelo5	0,448	NS
supuração * <i>IL1RN</i> alelo3	0,433	NS
supuração * <i>IL1RN</i> alelo4	0,156	NS
supuração * <i>IL1RN</i> alelo5	0,336	NS
perimucosite * <i>IL1RN</i> alelo3	0,213	NS
perimucosite * <i>IL1RN</i> alelo4	0,224	NS
<b>perimucosite * <i>IL1RN</i> alelo5</b>	<b>0,045</b>	<b>S</b>
peri-implantite * <i>IL1RN</i> alelo3	0,613	NS
peri-implantite * <i>IL1RN</i> alelo4	0,542	NS
peri-implantite * <i>IL1RN</i> alelo5	0,486	NS
perda precoce implantes * <i>IL1RN</i> alelo3	0,345	NS
perda precoce implantes * <i>IL1RN</i> alelo4	0,546	NS
perda precoce implantes * <i>IL1RN</i> alelo5	0,441	NS
perda tardia implantes * <i>IL1RN</i> alelo3	0,198	NS
perda tardia implantes * <i>IL1RN</i> alelo4	0,263	NS
perda tardia implantes * <i>IL1RN</i> alelo5	0,661	NS

valor p – valor prova, NS – estatisticamente não significativo, S – estatisticamente significativo

### III. RESULTADOS

Quadro III.27 – Resultados do teste exato de *Fisher* para as associações entre complicação biológica e alelo ou genótipo IL1

Teste exato de <i>Fisher</i>	valor p	Resultado
eritema * <i>IL1A_alelo1</i>	0,114	NS
eritema * <i>IL1A_alelo2</i>	0,594	NS
eritema * <i>IL1B_alelo1</i>	0,271	NS
eritema * <i>IL1B_alelo2</i>	0,188	NS
eritema * Genótipo_IL1	0,219	NS
supuração * <i>IL1A_alelo1</i>	0,690	NS
supuração * <i>IL1A_alelo2</i>	0,334	NS
supuração * <i>IL1B_alelo1</i>	0,759	NS
supuração * <i>IL1B_alelo2</i>	0,666	NS
supuração * Genótipo_IL1	0,503	NS
<b>perimucosite * <i>IL1A_alelo1</i></b>	<b>0,030</b>	<b>S</b>
perimucosite * <i>IL1A_alelo2</i>	0,588	NS
perimucosite * <i>IL1B_alelo1</i>	0,395	NS
perimucosite * <i>IL1B_alelo2</i>	0,195	NS
perimucosite * Genótipo_IL1	0,334	NS
peri_implantite * <i>IL1A_alelo1</i>	0,365	NS
peri_implantite * <i>IL1A_alelo2</i>	0,214	NS
peri_implantite * <i>IL1B_alelo1</i>	0,225	NS
peri_implantite * <i>IL1B_alelo2</i>	0,086	NS
peri_implantite * Genótipo_IL1	0,121	NS
perda precoce implantes * <i>IL1A_alelo1</i>	0,110	NS
perda precoce implantes * <i>IL1A_alelo2</i>	0,077	NS
perda precoce implantes * <i>IL1B_alelo1</i>	0,403	NS
perda precoce implantes * <i>IL1B_alelo2</i>	0,243	NS
perda precoce implantes * Genótipo IL1	0,093	NS
perda tardia implantes * <i>IL1A_alelo1</i>	0,866	NS
perda tardia implantes * <i>IL1A_alelo2</i>	0,640	NS
perda tardia implantes * <i>IL1B_alelo1</i>	0,898	NS
perda tardia implantes * <i>IL1B_alelo2</i>	0,640	NS
perda tardia implantes * Genótipo IL1	0,528	NS

valor p – valor prova, NS – estatisticamente não significativo, S – estatisticamente significativo

## 7. Bactérias periodonto-patogénicas

A prevalência das bactérias periodonto-patogénicas estudadas está representada na Figura III.28, destacando-se que *Bacteroides forsythus* (B.f.) foi identificada no fluido peri-implantar em 51,7% dos indivíduos (n=30), seguida de *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a.) e de *Fusobacterium nucleatum* (F.n.).

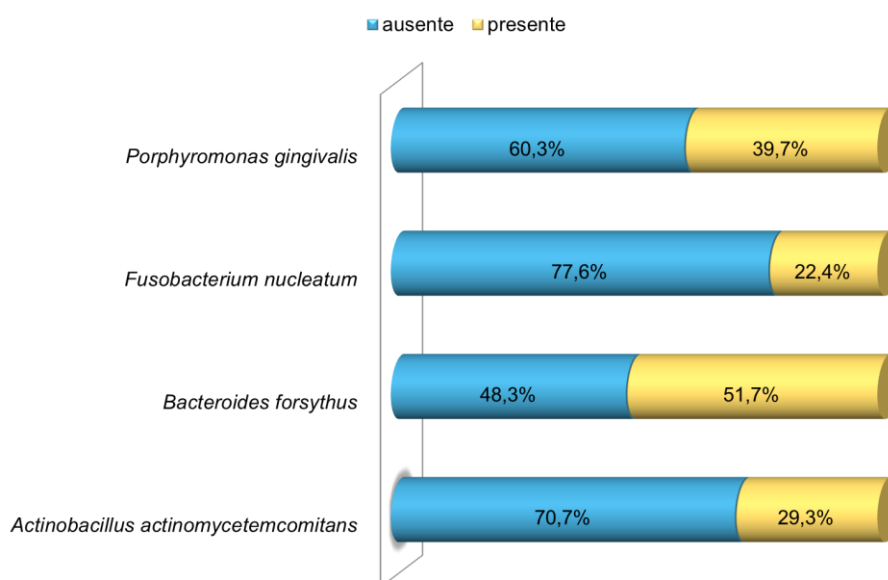


Figura III.28 – Frequência das bactérias periodonto-patogénicas na amostra.

### 7.1. Complicações biológicas peri-implantares e biofilme

O Quadro III.28 permite observar de forma clara a frequência das bactérias nas várias complicações encontradas no momento da observação. Já o Quadro III.29 sumariza os resultados do teste exato de *Fisher* para as diferentes associações entre as complicações biológicas peri-implantares e as bactérias periodonto-patogénicas.

Embora não exista qualquer associação significativa ( $p > 0,05$ ) entre as complicações biológicas e a presença ou ausência das bactérias periodonto-patogénicas, verificou-se que *F. nucleatum* foi a bactéria menos frequentemente detetada em caso de peri-implantite e mucosite, e que nos casos únicos de fístula

e mobilidade ou dor, todas as bactérias avaliadas estavam presentes no sulco peri-implantar.

Quadro III.28 – Frequência absoluta das complicações biológicas segundo a composição bacteriana (n=58)

		<b>A. a.</b>		<b>B. f.</b>		<b>F. n.</b>		<b>P. g.</b>	
		ausente	presente	ausente	presente	ausente	presente	ausente	presente
<b>Eritema</b>	não	28	10	20	18	29	9	23	15
	sim	13	7	8	12	16	4	12	8
<b>Supuração</b>	não	39	14	26	27	43	10	33	20
	sim	2	3	2	3	2	3	2	3
<b>Fístula</b>	não	40	17	28	29	45	12	35	22
	sim	0	1	0	1	0	1	0	1
<b>Mobilidade/ dor</b>	não	41	16	28	29	45	12	35	22
	sim	0	1	0	1	0	1	0	1
<b>Perimucosite</b>	não	25	8	18	15	25	8	21	12
	sim	16	9	10	15	20	5	14	11
<b>Peri-implantite</b>	não	30	10	19	21	31	9	25	15
	sim	11	7	9	9	14	4	10	8

A.a. – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, B.f. – *Bacteroides forsythus*, F.n. – *Fusobacterium nucleatum*, P.g. – *Porphyromonas gingivalis*

Quadro III.29 – Resultados do teste exato de *Fisher* para as associações entre complicação biológicas e bactérias

<b>Teste exato de Fisher</b>	<b>valor p</b>	<b>Resultado</b>
eritema * A.a.	0,346	NS
eritema * B.f.	0,262	NS
eritema * F.n.	0,512	NS
eritema * P.g.	0,594	NS
supuração * A.a.	0,144	NS
supuração * B.f.	0,533	NS
supuração * F.n.	0,069	NS
supuração * P.g.	0,305	NS
perimucosite * A.a.	0,247	NS
perimucosite * B.f.	0,203	NS
perimucosite * F.n.	0,477	NS
perimucosite * P.g.	0,375	NS
peri-implantite * A.a.	0,221	NS
peri-implantite * B.f.	0,542	NS
peri-implantite * F.n.	0,632	NS
peri-implantite * P.g.	0,414	NS

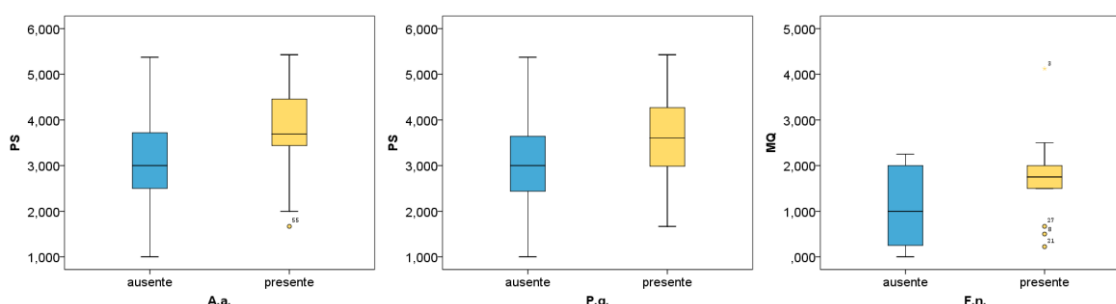
A.a. – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, B.f. – *Bacteroides forsythus*, F.n. – *Fusobacterium nucleatum*, P.g. – *Porphyromonas gingivalis*

valor p – valor prova, NS – estatisticamente não significativo, S – estatisticamente significativo

## 7.2. Parâmetros de avaliação peri-implantar e biofilme

Considerando a hipótese nula da igualdade de distribuições das variáveis IPm, IHSm, PS e MQ, para a presença ou ausência de cada uma das bactérias, e utilizando os testes não paramétricos *Mann-Whitney*, foram estudadas as possíveis associações significativas. Concluímos que a distribuição de valores de PS é significativamente diferente entre os grupos de *A.a.* ( $p=0,040$ ) e de *P.g.* ( $p=0,019$ ), e ainda que a distribuição da MQ é significativamente diferente entre os grupos de *F.n.* ( $p=0,36$ ). Para as restantes associações não existem diferenças significativas e a hipótese nula não foi rejeitada ( $p>0,05$ ).

Os resultados estão representados na Figura III.29 através dos gráficos de caixa correspondentes. É de salientar que na presença das bactérias *A.a.* e *P.g.*, o valor mediano de PS era significativamente superior, comparativamente com a ausência das mesmas bactérias. Do mesmo modo, o valor mediano da gengiva queratinizada era significativamente diferente entre os grupos, sendo superior na presença de *F.n.*.



*A.a.* – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *P.g.* – *Porphyromonas gingivalis*, *F.n.* – *Fusobacterium nucleatum*,  
PS – profundidade de sondagem, MQ – mucosa queratinizada

Figura III.29 – Gráficos de caixa para as associações entre os parâmetros de diagnóstico e as bactérias.

Após análise do diagrama de caixa apresentado na Figura III.30, a média de profundidade de sondagem parece ser superior quando *B.f.* estava presente, mas a diferença não se revelou significativa ( $p=0,094$ ). No gráfico de barras também apresentado na Figura III.30 foi possível observar uma relativa simetria na distribuição dos valores de PS quando a mesma bactéria estava ausente ou presente.

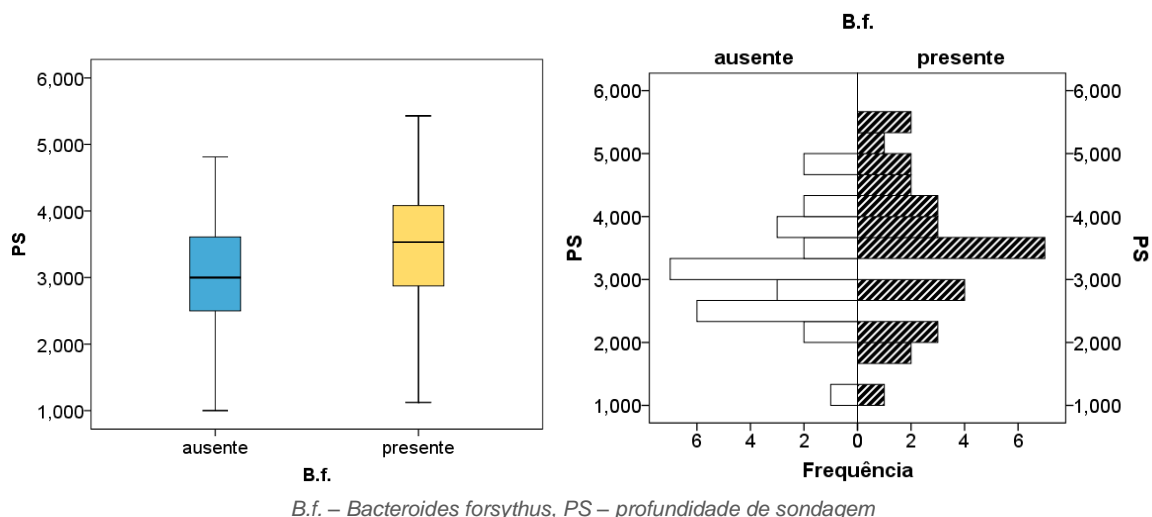


Figura III.30 – Distribuição da profundidade de sondagem, no caso da bactéria *Bacteroides forsythus*.

### 7.3. História clínica e biofilme

O consumo de tabaco e de vinho na atualidade, assim como a Diabetes, a osteoporose e outros são parâmetros da história clínica sem qualquer associação com a composição bacteriana do sulco peri-implantar. Estes resultados são apresentados no Quadro III.30.

Quadro III.30 – Resultados dos testes estatísticos para associações entre as bactérias e a história clínica

Teste qui-quadrado de <i>Pearson</i>	valor p	gl	Resultado	
A.a. * tabaco atualidade	0,651	2	NS	*
B.f. * tabaco atualidade	0,380	2	NS	*
F.n. * tabaco atualidade	0,151	2	NS	*
P.g. * tabaco atualidade	0,336	2	NS	*
Teste exato de <i>Fisher</i>	valor p	gl	Resultado	
A.a. * vinho atualidade	0,568	1	NS	
B.f. * vinho atualidade	0,303	1	NS	
F.n. * vinho atualidade	0,443	1	NS	
P.g. * vinho atualidade	0,584	1	NS	
A.a. * Diabetes	0,574	1	NS	
B.f. * Diabetes	0,631	1	NS	
F.n. * Diabetes	0,594	1	NS	
P.g. * Diabetes	0,448	1	NS	

\* Mais do que 25% das células deste subquadro têm valor esperado inferior a 5. A decisão sobre o teste deverá ser tida com precaução. valor p – valor prova, gl – grau de liberdade, NS – estatisticamente não significativo

A.a. – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, B.f. – *Bacteroides forsythus*, F.n. – *Fusobacterium nucleatum*, P.g. – *Porphyromonas gingivalis*

## 7.4. Desdentação e biofilme

O grau de desdentação do indivíduo não evidenciou qualquer associação ( $p>0,05$ ), com a composição bacteriana do sulco peri-implantar (Quadro III.31).

Quadro III.31 – Resultados do teste exato de *Fisher* para associações entre a desdentação e as bactérias

Teste exato de <i>Fisher</i>	valor p	gl	Resultado
A.a. * desdentação	0,092	1	NS
B.f. * desdentação	0,099	1	NS
F.n. * desdentação	0,341	1	NS
P.g. * desdentação	0,584	1	NS
IL1A_alelo1 * desdentação	0,167	1	NS
IL1A_alelo2 * desdentação	0,368	1	NS
IL1B_alelo1 * desdentação	0,344	1	NS
IL1B_alelo2 * desdentação	0,584	1	NS
genótipo_IL1 * desdentação	0,586	1	NS
IL1RN_alelo3 * desdentação	0,552	1	NS
IL1RN_alelo4 * desdentação	0,416	1	NS
IL1RN_alelo5 * desdentação	0,498	1	NS

A.a. – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, B.f. – *Bacteroides forsythus*, F.n. – *Fusobacterium nucleatum*, P.g. – *Porphyromonas gingivalis*

valor p – valor prova, gl – graus de liberdade, NS – estatisticamente não significativo

## 7.5. Técnica implantar, comportamento pós-cirúrgico e biofilme

Os resultados apresentados no Quadro III.32 comprovam que não existia nenhuma associação significativa entre as bactérias existentes e a técnica implantar, nem entre as bactérias e o comportamento pós-cirúrgico.

Quadro III.32 – Resultados dos testes estatísticos para associações entre as bactérias, a técnica implantar e o comportamento pós-cirúrgico

Teste exato de <i>Fisher</i>	valor p	gl	Resultado
A.a. * técnica_implantar	0,310	1	NS
B.f. * técnica_implantar	0,314	1	NS
F.n. * técnica_implantar	0,607	1	NS
P.g. * técnica_implantar	0,341	1	NS
A.a. * pós_cirurgico	0,310	1	NS
B.f. * pós_cirurgico	0,314	1	NS
F.n. * pós_cirurgico	0,607	1	NS
P.g. * pós_cirurgico	0,341	1	NS

valor p – valor prova, gl – graus de liberdade, NS – estatisticamente não significativo

A.a. – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, B.f. – *Bacteroides forsythus*, F.n. – *Fusobacterium nucleatum*, P.g. – *Porphyromonas gingivalis*

## 8. Composição genotípica da interleucina-1 e biofilme

Os Quadros III.33 e III.34 ilustram a distribuição das bactérias segundo a presença dos alelos *IL1A*, *IL1B*, e *IL1RN* assim como do genótipo composto da interleucina-1.

Quadro III.33 – Bactérias (*A.a.*, *B.f.*, *F.n.* e *P.g.*) versus distribuição alélica (*IL1A* e *IL1B*) e genótipo composto *IL1* (n=58)

		<b>IL1A alelo1</b>		<b>IL1A alelo2</b>		<b>IL1B alelo1</b>		<b>IL1B alelo2</b>		<b>Genótipo composto IL1</b>	
		não tem	tem	não tem	tem	não tem	tem	não tem	tem	negativo	positivo
<b>A.a.</b>	não	4	37	21	20	3	38	23	18	26	15
	sim	0	17	14	3	0	17	12	5	14	3
<b>B.f.</b>	não	2	26	14	14	2	26	13	15	16	12
	sim	2	28	21	9	1	29	22	8	24	6
<b>F.n.</b>	não	4	41	23	22	3	42	25	20	28	17
	sim	0	13	12	1	0	13	10	3	12	1
<b>P.g.</b>	não	4	31	17	18	3	32	17	18	20	15
	sim	0	23	18	5	0	23	18	5	20	3

*A.a.* – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *B.f.* – *Bacteroides forsythus*, *F.n.* – *Fusobacterium nucleatum*, *P.g.* – *Porphyromonas gingivalis*

Quadro III.34 – Bactérias (*A.a.*, *B.f.*, *F.n.* e *P.g.*) versus distribuição alélica *IL1RN* (n=58)

		<b>IL1RN alelo3</b>		<b>IL1RN alelo4</b>		<b>IL1RN alelo5</b>	
		não tem	tem	não tem	tem	não tem	tem
<b>A.a.</b>	não	37	4	23	18	15	26
	sim	15	2	7	10	9	6
<b>B.f.</b>	não	27	1	16	12	10	18
	sim	25	5	14	16	14	16
<b>F.n.</b>	não	41	4	26	19	17	28
	sim	11	2	4	9	7	6
<b>P.g.</b>	não	32	3	19	16	12	23
	sim	20	3	11	12	12	11

*A.a.* – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *B.f.* – *Bacteroides forsythus*, *F.n.* – *Fusobacterium nucleatum*, *P.g.* – *Porphyromonas gingivalis*



Verificamos que dos 23 indivíduos portadores do polimorfismo do gene *IL1A* (alelo 2), as bactérias *A.a.*, *F.n.* e *P.g.* tendem a estar ausentes, com frequências absolutas de 3, 1 e 5 respectivamente. De igual forma, entre os 23 portadores do polimorfismo do gene *IL1B* (alelo 2), apenas 3 apresentavam *F.n.* e apenas 5 apresentavam *P.g.*. Por outro lado, entre os 35 indivíduos que não tinham o alelo 2 do gene *IL1B*, a presença de *B.f.* foi detetada em 22 casos. Na presença do genótipo composto da *IL1* (positivo), a frequência das bactérias foi sempre inferior ou igual a 6 indivíduos (10,3% da totalidade da amostra).

No Quadro III.35 observamos os valores de *p* do teste exato de *Fisher* aplicado a cada uma das associações. A interpretação dos valores de *p* fez-se com precaução pois em alguns casos os elementos poderiam não ser suficientes para provar as associações pretendidas.

Existem associações significativas entre o alelo 2 do gene *IL1A* e as bactérias *A.a.* ( $p=0,025$ ), *F.n.* ( $p=0,007$ ) e *P.g.* ( $p=0,022$ ), sendo que quando o referido alelo estava presente, as bactérias tiveram tendência a não estar presentes. Associações estatisticamente significativas foram também encontradas entre o alelo 2 do gene *IL1B* e a *P.g.* ( $p=0,022$ ), sendo que os portadores deste alelo tendiam a não ser portadores da bactéria. Pelo contrário, quando o alelo 2 do gene *IL1B* estava presente, havia uma maior predisposição para a prevalência do *B.f.* ( $p=0,034$ ). O genótipo positivo da *IL1* tendia a estar associado com a ausência de *F.n.* ( $p=0,025$ ) e de *P.g.* ( $p=0,025$ ).

No caso da composição alélica do gene *IL1RN*, quando os alelos 3 e 5 estavam presentes, todas as bactérias, à exceção de *B.f.*, pareciam estar menos presentes comparativamente com a ausência dos mesmos alelos. O contrário verifica-se na presença do alelo 4 em que o *B.f.* estava mais vezes presente do que ausente.

Relativamente à composição alélica do gene *IL1RN*, não foi encontrada qualquer associação estatisticamente significativa com as bactérias periodonto-patogénicas em estudo.

Quadro III.35 – Resultados do teste exato de *Fisher* para associações entre as bactérias e os alelos ou genótipo da IL1

Teste exato de <i>Fisher</i>	valor p	Resultado
<i>IL1A</i> alelo1 * <i>A.a.</i>	0,239	NS
<i>IL1A</i> alelo1 * <i>B.f.</i>	0,667	NS
<i>IL1A</i> alelo1 * <i>F.n.</i>	0,351	NS
<i>IL1A</i> alelo1 * <i>P.g.</i>	0,123	NS
<b><i>IL1A</i> alelo2 * <i>A.a.</i></b>	<b>0,025</b>	<b>S</b>
<i>IL1A</i> alelo2 * <i>B.f.</i>	0,099	NS
<b><i>IL1A</i> alelo2 * <i>F.n.</i></b>	<b>0,007</b>	<b>S</b>
<b><i>IL1A</i> alelo2 * <i>P.g.</i></b>	<b>0,022</b>	<b>S</b>
<i>IL1B</i> alelo1 * <i>A.a.</i>	0,345	NS
<i>IL1B</i> alelo1 * <i>B.f.</i>	0,474	NS
<i>IL1B</i> alelo1 * <i>F.n.</i>	0,460	NS
<i>IL1B</i> alelo1 * <i>P.g.</i>	0,212	NS
<i>IL1B</i> alelo2 * <i>A.a.</i>	0,234	NS
<b><i>IL1B</i> alelo2 * <i>B.f.</i></b>	<b>0,034</b>	<b>S</b>
<i>IL1B</i> alelo2 * <i>F.n.</i>	0,143	NS
<b><i>IL1B</i> alelo2 * <i>P.g.</i></b>	<b>0,022</b>	<b>S</b>
Genótipo composto IL1 * <i>A.a.</i>	0,133	NS
Genótipo composto IL1 * <i>B.f.</i>	0,055	NS
<b>Genótipo composto IL1 * <i>F.n.</i></b>	<b>0,036</b>	<b>S</b>
<b>Genótipo composto IL1 * <i>P.g.</i></b>	<b>0,015</b>	<b>S</b>
<i>IL1RN</i> alelo3 * <i>A.a.</i>	0,574	NS
<i>IL1RN</i> alelo3 * <i>B.f.</i>	0,113	NS
<i>IL1RN</i> alelo3 * <i>F.n.</i>	0,406	NS
<i>IL1RN</i> alelo3 * <i>P.g.</i>	0,448	NS
<i>IL1RN</i> alelo4 * <i>A.a.</i>	0,228	NS
<i>IL1RN</i> alelo4 * <i>B.f.</i>	0,297	NS
<i>IL1RN</i> alelo4 * <i>F.n.</i>	0,080	NS
<i>IL1RN</i> alelo4 * <i>P.g.</i>	0,416	NS
<i>IL1RN</i> alelo5 * <i>A.a.</i>	0,195	NS
<i>IL1RN</i> alelo5 * <i>B.f.</i>	0,281	NS
<i>IL1RN</i> alelo5 * <i>F.n.</i>	0,236	NS
<i>IL1RN</i> alelo5 * <i>P.g.</i>	0,140	NS

valor p – valor prova, NS – estatisticamente não significativo, S – estatisticamente significativo

*A.a.* – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *B.f.* – *Bacteroides forsythus*, *F.n.* – *Fusobacterium nucleatum*, *P.g.* – *Porphyromonas gingivalis*

## 9. Regressão logística

No presente trabalho, dados os valores *p* obtidos na estatística de *Wald*, e tendo em conta simultaneamente os resultados dos testes de associação efetuados, consideraram-se como candidatas a integrar o modelo as variáveis assinaladas no Quadro III.36. Neste quadro encontram-se as estimativas para os coeficientes de declive do modelo univariado de regressão logística contendo apenas a variável (B); a estimativa do erro padrão para o coeficiente estimado (S.E.); a estatística de *Wald* e o valor prova associado à significância desta; a estimativa da razão das possibilidades (*exp(B)*); e os limites para o intervalo de confiança a 95% para a razão das possibilidades. Os valores assinalados com asterisco (\*) são estatisticamente significativos para um nível de significância 0,05.

Quadro III.36 – Análise univariada

Variável	B	S.E.	Wald	gl	valor p	exp(B)	IC a 95% para exp(B)	
							LI	LS
tratamento_médico	-1,099	0,729	2,271	1	0,132	0,333	0,080	1,391
cirurgia	1,248	0,723	2,984	1	0,084	3,485	0,845	14,366
tec_implantar	0,766	0,671	1,305	1	0,253	2,152	0,578	8,015
pos_cirurgico	0,766	0,671	1,305	1	0,253	2,152	0,578	8,015
média_IPm	1,084	0,386	7,886	1	0,005*	2,956	1,387	6,298
média_PS	1,633	0,464	12,407	1	0,000*	5,121	2,064	12,709
média_gengiva_aderida	-0,322	0,300	1,157	1	0,282	0,724	0,403	1,303
metal_implante_visivel	3,344	1,080	9,595	1	0,002*	28,333	3,415	235,091
IL1A_alelo2	0,686	0,553	1,537	1	0,215	1,985	0,671	5,871
IL1B_alelo2	1,329	0,585	5,163	1	0,023*	3,778	1,200	11,889
Genótipo_IL1	1,453	0,650	5,001	1	0,025*	4,278	1,197	15,292
A_actinomy	0,557	0,596	0,875	1	0,350	1,746	0,543	5,615
B_forsythus	0,405	0,531	0,584	1	0,445	1,500	0,530	4,245
F_nucleatum	-0,468	0,633	0,546	1	0,460	0,626	0,181	2,166
P_gingivalis	0,385	0,545	0,498	1	0,480	1,469	0,505	4,274
Desdent_maxilar	1,099	0,566	3,766	1	0,052*	3,000	0,989	9,100
hipertrofia	1,056	0,614	2,954	1	0,086	2,874	0,862	9,576

*B* – regressão logística contendo apenas a variável *B*; *S.E.* – estimativa do erro padrão para o coeficiente estimado; *Wald* – estatística de *Wald*; *gl* – graus de liberdade; *Valor (p)* – valor prova associado à significância da estatística de *Wald*; *exp (B)* – estimativa da razão das possibilidades; *IC* – intervalo de confiança a 95% para a razão das possibilidades, *LI* – limite inferior, *LS* – limite superior.

Uma vez selecionadas as variáveis candidatas a incorporar o modelo e testadas as várias interações, procedeu-se à construção do modelo.

Após a estabilização do modelo em termos estatísticos e baseando-nos na literatura que comprova que as bactérias possuem uma relação com a ocorrência de complicações biológicas, estes fatores foram incluídos na análise multivariada, para avaliar a sua influência conjunta, apesar dos valores *p* serem superiores a 0,20. O *F. nucleatum* manifestou associação significativa com o resultado no conjunto das variáveis encontradas. Apresentando um coeficiente negativo, parece evitar a complicação biológica ou até potenciar a defesa, quando em conjunto com os outros fatores.

A seleção do melhor modelo foi feita pela análise através da área abaixo da curva ROC (AUC) que, avalia em termos de validação interna, a capacidade discriminante deste.

### 9.1. Modelo final

O modelo final é apresentado na Quadro III.37, em que a variável dependente é o resultado (complicação) e as variáveis de entrada são média\_PS, metal\_implante\_visível, IL1B\_alelo2, edent\_maxilar, *F\_nucleatum*. Utilizou-se o método de seleção passo a passo progressivo (*forward stepwise*) com *pE*=0,15 e *pR*=0,201.

Quadro III.37 – Modelo final

Variável	B	S.E.	Wald	gl	valor p	exp(B)	IC a 95% para exp(B)	
							LI	LS
média_PS	3,049	1,053	8,387	1	0,004	21,104	2,680	166,210
metal_implante_visível	6,322	2,403	6,920	1	0,009	556,712	5,012	61836,50
IL1B_alelo2	3,238	1,346	5,786	1	0,016	25,491	1,822	356,698
desdent_maxilar	2,020	1,446	1,951	1	0,162	7,535	0,443	128,138
<i>F_nucleatum</i>	-3,811	1,857	4,210	1	0,040	0,022	0,001	0,843
Constant	-14,622	5,357	7,451	1	0,006	0,000		

*B* – regressão logística contendo apenas a variável *B*; *S.E.* – estimativa do erro padrão para o coeficiente estimado; *Wald* – estatística de Wald; *gl* – graus de liberdade; *Valor (p)* – valor prova associado à significância da estatística de Wald; *exp (B)* – estimativa da razão das possibilidades; *IC* – intervalo de confiança a 95% para a razão das possibilidades, *LI* – limite inferior, *LS* – limite superior.

variáveis de entrada: média\_PS, metal\_implante\_visível, IL1B\_alelo2, desdent\_maxilar, *F\_nucleatum*.

A validação interna do modelo fez-se através da análise da curva ROC gerada (Figura III.31), considerando a probabilidade estimada pelo modelo como variável teste. O resultado obtido encontra-se no Quadro III.38.

Quadro III.38 – Valores da análise ROC

Variável teste	Área	S.E.	Valor p	IC a 95%	
				LI	LS
Modelo final	0,950	0,027	0,000	0,898	1,000

Hipótese nula considera que o verdadeiro valor da área é = 0.5.

Variável teste – probabilidade estimada pelo modelo final; Área – área abaixo da curva ROC; S.E. – estimativa do erro padrão para a área; Valor (p) – valor prova; IC – intervalo de confiança a 95% para a razão das possibilidades, LI – limite inferior, LS – limite superior.

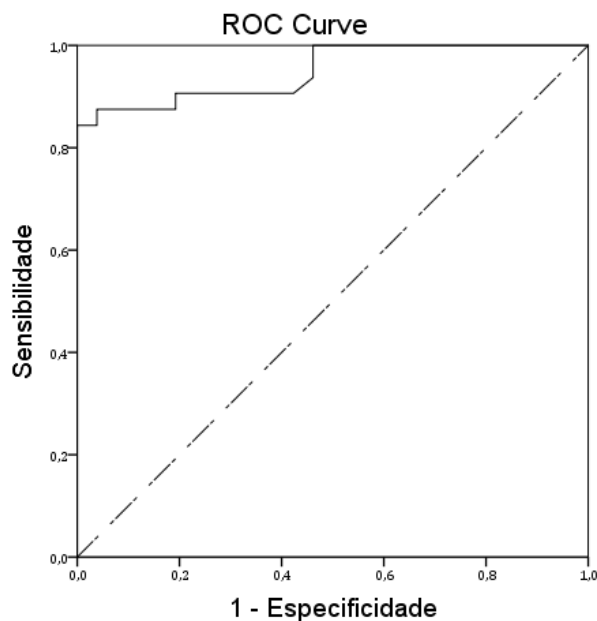


Figura III.31 – Curva ROC com base na probabilidade estimada pelo modelo.

O modelo selecionado é o que apresenta um maior número de variáveis explicativas o que obedece ao princípio da parcimoniosidade.

Com um valor de área=0,950, significa que o modelo prevê corretamente o resultado (ter ou não ter complicações biológicas peri-implantares) em 95,0% dos casos.

Assim, o modelo *logit* estimado traduz-se em:

$$g(x_i) = B_0 + B_1x_1 + \dots + B_px_p$$

$$g(x_i) = -14,622 + 3,049 * \text{média\_PS} + 6,322 * \text{metal\_implante\_visível} + 3,238 * \text{IL1B\_alelo2} \\ + 2,020 * \text{desdent\_maxilar} - 3,811 * F\_nucleatum$$

Em termos de probabilidade estimada temos:

$$\hat{\pi}(x_i) = \frac{\exp(g(x_i))}{1 + \exp(g(x_i))}$$

Significa que, por exemplo, um indivíduo com valor elevado de profundidade de sondagem (média\_PS=3,5mm), com metal do implante visível (metal\_implante\_visível=1), com presença do alelo2 do gene IL1B (IL1B\_alelo2=1), com desdentação maxilar (desdent\_maxilar=1), e não apresentando *Fusobacterium nucleatum* (F\_nucleatum=0) tem a probabilidade estimada pelo modelo de 0,999 o que representa uma probabilidade muito elevada de ocorrência de complicação biológica peri-implantar, considerando um valor de corte de 0.5.

Um outro indivíduo com valor médio de profundidade de sondagem (média\_PS=2,75mm), sem metal do implante visível (metal\_implante\_visível=0), com presença do alelo2 do gene IL1B (IL1B\_alelo2=1), com desdentação maxilar (desdent\_maxilar=1), e não apresentando *Fusobacterium nucleatum* (F\_nucleatum=0) tem a probabilidade estimada pelo modelo de 0,273 o que representa uma probabilidade menor de ocorrência de complicações biológicas.

CAPÍTULO IV

**DISCUSSÃO**





Esta investigação consistiu num estudo retrospectivo de pacientes reabilitados com sobredentaduras implanto-suportadas. A presença de complicações biológicas peri-implantares associadas à reabilitação oral significava insucesso, segundo os critérios mais recentemente adotados na literatura internacional, e incluía perda de implantes, peri-implantite, mucosite peri-implantar, fístula, supuração, mobilidade/dor e eritema. Apesar da taxa de sucesso de implantes dentários descrita internacionalmente ser superior a 90%, muitas vezes os resultados reportados apresentavam como unidade o implante e não o indivíduo e os critérios de sucesso utilizados englobavam apenas a perda de implantes ou a perda óssea.

Entre os variados fatores e indicadores de risco para a doença implantar, estudamos o papel da individualidade genética na resposta inflamatória do hospedeiro no sulco implantar e da composição qualitativa do biofilme, em associação com outros fatores predisponentes ao insucesso dos implantes dentários.

Os resultados obtidos neste trabalho demonstraram que, nas reabilitações orais com sobredentaduras implanto-suportadas, as complicações biológicas e protéticas são frequentes. Revelaram também que o ambiente local constitui um fator biológico predisponente importante, pela condição dos tecidos peri-implantares, pela presença de biofilme subgengival e pela presença de polimorfismos genéticos da interleucina-1.

## 1. Características da amostra

Selecionado o tipo de prótese implantar a estudar (sobredentaduras), optámos pela observação da população que frequentou as consultas do Mestrado e da Especialização em Reabilitação Oral da Faculdade de Medicina Dentária do Porto, por termos acesso facilitado a estes indivíduos através do recurso ao ficheiro da Faculdade, e por encontrarmos disponíveis as instalações e o material necessário para a observação dos participantes. Um outro motivo foi o interesse demonstrado pelos responsáveis dos referidos cursos na reavaliação dos tratamentos realizados. Para os participantes também nos pareceu cómodo e seguro, já que voluntariamente aceitaram participar nesta investigação clínica, de carácter universitário.

Tendo consciência de que a amostra escolhida pode não ser representativa da população geral, também é certo que as limitações eram inerentes aos dois grupos de indivíduos avaliados (grupo com complicação *versus* grupo com sucesso). Ou seja, os indivíduos não foram observados conforme classificação prévia de sucesso ou complicação mas sim consoante presença e disponibilidade nas consultas do Mestrado e da Especialização em Reabilitação Oral da Faculdade de Medicina Dentária do Porto.

Em alguns estudos publicados, referentes a matéria similar à apresentada nesta investigação, verificou-se que, as avaliações dos indivíduos eram efetuadas em populações selecionadas a partir de centros de investigação clínica ou hospitalares e universidades.<sup>(167, 186, 216, 233-236, 238, 271, 274)</sup> Contudo, provavelmente pela dificuldade em conseguir participação dos indivíduos selecionados, outras vezes eram realizados em clínicas privadas de medicina dentária.<sup>(201, 237, 272)</sup>

### 1.1. Dimensão

A amostra final deste estudo era composta por 58 indivíduos, todos caucasianos, portadores de sobredentaduras suportadas por implantes dentários (ou próteses removíveis implanto-suportadas). O grupo I (presença de complicação) envolveu 32 indivíduos (55,2%) que apresentavam pelo menos uma

complicação biológica e, o grupo II (presença de sucesso) incluiu 26 indivíduos (44,8%) sem qualquer complicação implantar.

A dimensão da nossa amostra, embora restrita a um grupo específico de reabilitação oral implantar, é semelhante, e até superior, à de outros autores que investigaram os polimorfismos genéticos da interleucina-1 em indivíduos reabilitados com implantes dentários,<sup>(186, 201, 233, 235-237, 271)</sup> mas mais reduzida do que a de outros estudos publicados na mesma área científica que apresentaram populações de 90 a 277 indivíduos.<sup>(167, 216, 234, 238, 272, 274)</sup>

Realmente, a recolha da casuística deste estudo não constituiu tarefa fácil e foi até um obstáculo com que nos debatemos. A população de uma instituição universitária, na área da reabilitação oral, geralmente tem idade avançada, frequentemente não tem os contactos atualizados, nem sempre reside proximamente, por vezes não tem capacidade motora independente, e até disponibilidade de tempo para participar. Para além destes aspetos, a própria eleição de um tipo específico de reabilitação oral (sobredentadura sobre implantes) como o ocorrido na nossa investigação, pode ter contribuído para a dimensão da amostra conseguida, principalmente se comparado com populações que contemplam todos os tipos possíveis de reabilitação oral sobre implantes dentários e com aqueles que nem sequer revelaram a reabilitação oral estudada.<sup>(167, 201, 233-238, 274)</sup>

Wilson & Nunn apresentaram um estudo, em clínica privada, com 62 pacientes tratados com implantes dentários (27 com perda óssea ou de implantes – 38,7%, 38 sem nenhuma perda – 61,3%) e pesquisaram polimorfismos para a interleucina-1.<sup>(201)</sup> Neste trabalho, a seleção da amostra foi feita conforme conhecimento prévio da ocorrência de falhas de implantes e a reabilitação incluída não foi descrita. A dimensão da amostra destes autores é semelhante à nossa, mas as diferenças observadas no método de seleção dos pacientes e as características da amostragem podem explicar as diferenças nos resultados de cada estudo, no que respeita à perda de implantes.

Rogers e colaboradores efetuaram uma investigação que relacionou o genótipo composto da interleucina-1 e pacientes reabilitados com implantes dentários, recorrendo a uma amostragem de 50 pacientes (19 com implantes falhados e 31 com sucesso dos implantes).<sup>(271)</sup> A dimensão da amostra também é

semelhante à nossa, mas as diferenças dos resultados relativas à falha de implantes, podem dever-se aos mesmos motivos que o estudo anterior.

Shimpuku e a sua equipa publicaram resultados de associação entre o genótipo composto da interleucina-1 e a perda óssea marginal à volta de implantes dentários de uma população japonesa composta por 39 indivíduos.<sup>(237)</sup> A casuística deste estudo é inferior à nossa e a complicação estudada é muito precoce na reabilitação oral, o que limita à partida comparações entre estudos.

Lin e seus colaboradores investigaram a relação entre os polimorfismos da interleucina-1 na perda óssea marginal em redor de implantes dentários, numa amostra composta por 59 pacientes de etnia chinesa (29 com perda óssea e 30 sem perda óssea marginal).<sup>(236)</sup> O número de pacientes é semelhante ao nosso, e a distribuição dos grupos é equiparada. No entanto, é um estudo que também se limita à perda óssea precoce em torno de implantes dentários.

No Brasil foi efetuado um estudo que procurou relacionar o genótipo de risco da interleucina-1, a ausência de tabaco e a perda precoce de implantes dentários. A amostra era composta por 62 indivíduos, divididos em 28 pacientes com perda de implantes dentários e em 34 pacientes com sucesso implantar.<sup>(233)</sup> A amostragem total e dos referidos grupos é, em termos numéricos, semelhante à do nosso estudo, o que pode explicar a concordância dos resultados relativamente àquela complicação estudada.

O departamento de Prostodontia de uma Universidade alemã realizou uma investigação na qual procurou encontrar associação estatisticamente significativa entre marcadores pró-inflamatórios (IL1 e PGE<sub>2</sub>) presentes no fluido crevicular peri-implantar e o genótipo composto da interleucina-1.<sup>(186)</sup> Para tal, recorreram a uma amostra de 29 pacientes reabilitados com implantes, separados em dois grupos: 11 pacientes com peri-implantite e 18 pacientes com ausência de peri-implantite. Comparativamente com as características da nossa amostra, este grupo de investigação possui uma amostra de dimensão inferior à nossa mas, na sua maioria (24 em 29), incluía casos de sobredentaduras. Avaliou também um aspeto que poderá ser bastante relevante, nomeadamente a quantificação no fluido crevicular peri-implantar das referidas citocinas pró-inflamatórias.<sup>(186)</sup> Os objetivos do estudo e os parâmetros utilizados impossibilitam a comparação com a nossa investigação.

Jansson e a sua equipa<sup>(235)</sup> realizaram uma investigação que visou relacionar o genótipo composto da interleucina-1 e a perda precoce de implantes dentários em pacientes operados e sob manutenção periodontal na Bélgica. Inicialmente foram recrutados 766 pacientes, dos quais apenas 22 sofreram perda de implantes antes de terem completado um ano em carga, tendo sido selecionados para realizar o teste genético.<sup>(235)</sup> Este estudo revela uma amostragem global excelente mas, para pesquisar a associação com o genótipo da interleucina-1, a amostra sofreu uma redução drástica pois apenas incluiu 22 pacientes com perda precoce (não foi estudado o genótipo no grupo controlo).

Nos estudos com populações de maiores dimensões, a distribuição de indivíduos “controlo” e “doentes” também difere da encontrada no nosso trabalho (55,2% complicação e 44,8% sucesso), pois os casos de sucesso, sem perda de implantes nem perda óssea são mais frequentes que os casos de falha, sinal ou doença pesquisada.<sup>(216, 238, 272, 274)</sup> A própria dimensão, o tipo de reabilitação e os critérios utilizados podem ser a explicação para tais diferenças.

Num estudo de polimorfismos da interleucina-1, realizado em população portuguesa caucasiana reabilitada com implantes dentários, foram incluídos 155 indivíduos, dos quais 100 casos (64,5%) eram sucesso e 55 casos (35,5%) eram insucesso.<sup>(272)</sup>

Feloutzis e seus colaboradores realizaram uma investigação sobre os polimorfismos da interleucina-1, o tabaco e a perda óssea marginal peri-implantar numa amostra de 90 pacientes caucasianos suíços, tratados com implantes dentários.<sup>(234)</sup> Trata-se de um estudo retrospectivo, que possui um número de pacientes um pouco superior ao encontrado na nossa investigação, mas que não revela especificamente quantos pacientes apresentavam ou não perda óssea marginal.

Uma outra investigação na população suíça, levada a cabo pelo Departamento de Cirurgia da Universidade de Berna, recrutou 180 indivíduos caucasianos reabilitados com implantes dentários, para efetuarem o teste genético de pesquisa de polimorfismos para a interleucina-1 e averiguarem a eventual relação do mesmo com o tabaco e o insucesso dos implantes dentários.<sup>(216)</sup> Os grupos de indivíduos foram divididos de acordo com a presença ou ausência de complicações biológicas nos implantes, respetivamente num

grupo com 34 e outro com 146 indivíduos. Trata-se de uma amostragem superior à da nossa investigação, contudo o grupo com complicações biológicas representava somente 18,9% dessa amostra e no nosso estudo representa 55,2% da amostra (32 indivíduos). Este facto talvez possa ser explicado pelo número de implantes avaliados em cada doente (não revelado pelo autor) ou pela maior possibilidade de ocorrência de complicações em sobredentaduras do que em coroas unitárias e pontes fixas pouco extensas (reabilitações estudadas por Gruica).

Pelo contrário, um outro trabalho de pesquisa de polimorfismos para a interleucina-1 em pacientes caucasianos do Norte da Europa reabilitados com implantes dentários foi efetuado numa população de 120 indivíduos divididos em dois grupos: um grupo controlo de 49 pacientes (40,8%) sem sinais de peri-implantite; e um outro grupo de 71 pacientes (59,2%), com peri-implantite.<sup>(167)</sup> Os valores percentuais para cada grupo são semelhantes aos presentes nos nossos resultados, apesar da diferença na complicação avaliada. Tal facto, talvez possa estar relacionado com a idade avançada dos indivíduos observados nesse estudo (entre os 51 e os 84 anos, média 68 anos) ser também semelhante à observada na nossa amostra (entre 50 e 86 anos, média 68,8 anos).

Outras investigações coordenadas por Trevilatto<sup>(238, 274)</sup> pesquisaram uma possível associação entre os polimorfismos genéticos da interleucina-1 e a perda de implantes, na mesma população brasileira recrutada do Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico de Curitiba (Paraná, Brasil). Nestes trabalhos foram incluídos 266 (90 com perda de implantes e 176 sem nenhuma perda) e 277 indivíduos (92 com perda de implantes e 185 sem perda de implantes), números bastante superiores aos referidos anteriormente.

## **1.2. Sexo**

Na amostra avaliada nesta investigação, 75,9% dos participantes eram do sexo feminino e 24,1% do sexo masculino.

Alguns dos estudos supracitados não revelaram o sexo dos indivíduos.<sup>(234, 271)</sup> A distribuição da amostragem por sexos com predominância do sexo feminino é a

mais reportada por alguns estudos similares,<sup>(167, 186, 216, 235, 237, 238, 272, 274)</sup> embora o desequilíbrio não seja tão evidente como o encontrado na nossa amostra.

Nesta investigação, o desequilíbrio na distribuição dos sexos na amostra talvez possa ser explicada por diversos motivos, tais como:

- as mulheres têm uma esperança média de vida superior à dos homens, o que, numa população como a que estudámos (com idade média de 68,8 anos) poderá ter influência na distribuição dos sexos;
- as mulheres parecem ser sujeitas a maior perda de tecido ósseo, principalmente quando em fase do climatério;
- as mulheres possuem, na nossa sociedade e na generalidade das populações com semelhante nível educacional, maior cuidado com estética oro-facial do que a generalidade dos homens.
- as mulheres são geralmente mais colaborantes na participação em estudos de investigação.

No estudo de Campos, *et al.* que envolveu um grupo de 62 indivíduos brasileiros, o número de pacientes presentes do sexo feminino era exatamente o mesmo do sexo masculino.<sup>(233)</sup> Embora a dimensão da amostra seja idêntica à nossa, a distribuição por sexo é mais equilibrada, o que poderá ser justificado pelo método usado no recrutamento dos indivíduos.

Pelo contrário, a equipa de investigação chinesa liderada por Lin apresentou mais indivíduos do sexo masculino do que do sexo feminino, numa amostra de 59 indivíduos (32 homens e 27 mulheres) que colocaram implantes e efetuaram o estudo genotípico para polimorfismos da interleucina-1.<sup>(236)</sup> Mesmo com dimensão semelhante à nossa, a diferença relativa ao sexo predominante da amostra possivelmente é explicada pelas diferenças sociais e étnicas de ambas as populações.

### **1.3. Idade**

A idade média da nossa amostra era de 68,8 anos, variando de um mínimo de 50 anos até um máximo de 86 anos. Os valores máximo e mínimo para cada género foram semelhantes (sexo masculino: mínimo 50,0 e máximo 86,0; sexo

feminino: mínimo 51,0 anos, máximo 82,0 anos).

Embora o número de indivíduos para cada um dos sexos fosse muito distinto, a média de idades para cada um dos grupos era idêntica (68,4 anos para o sexo masculino e 68,9 anos para o sexo feminino). A mediana era ligeiramente superior (70,0 anos) no sexo feminino, comparativamente ao sexo masculino (67,0 anos), o que nos permite verificar que mais de metade da amostra apresentava idade superior a 65 anos, ou seja, pode ser considerada uma população idosa.

A média de idades da nossa amostra era mais elevada que a apresentada noutros estudos de pesquisa de polimorfismos genéticos da interleucina-1 em populações reabilitadas com implantes dentários, cujos valores variaram entre 44 e 57 anos.<sup>(233, 236-238, 274)</sup> No entanto, a média de idades da nossa amostra é semelhante à encontrada nos trabalhos de Rogers e Laine.<sup>(167, 271)</sup>

O limite inferior de idade verificado no nosso estudo (50 anos) era muito mais elevado do que o encontrado noutras investigações similares que apresentaram valores mínimos entre 21 e 38 anos.<sup>(167, 186, 216, 233-235, 237, 271, 272)</sup> Já o limite superior de idade encontrado por nós (82 e 86 anos) era semelhante ao descrito por outros autores que também incluíram indivíduos octogenários.<sup>(167, 186, 216, 233, 234, 238, 271, 274)</sup>

Pensamos que a diferença referida no que respeita ao limite de idade inferior (muito superior na nossa investigação relativamente à de outros) possa ser explicada pela diversidade de reabilitações implantares incluídas nos diversos estudos (como restaurações fixas unitárias ou pouco extensas, mais comuns em faixas etárias inferiores) e também pelas possíveis diferenças no nível socioeconómico das diversas populações.

Neste estudo, os elevados valores de idade média e do limite superior podem ser explicados pela inclusão, em exclusivo, de reabilitações com sobredentaduras implanto-suportadas, indicadas para casos de desdentação mais avançada, mais comuns em faixas etárias mais altas. A atual elevada esperança média de vida dos portugueses, conciliada com a Medicina Dentária preventiva e intercetiva dos últimos anos, e ainda o nível socioeconómico dos pacientes portugueses que recorrem a implantes dentários, podem também justificar a distribuição da idade na nossa amostra.



### 1.4. Nível de escolaridade

O nível de escolaridade pode ser usado como indicador do nível socioeconómico dos indivíduos. Na nossa amostra, 46,6% dos participantes tinha estudos superiores embora nenhum tivesse grau de mestrado ou doutoramento.

Esta distribuição é diferente da reportada noutra população portuguesa reabilitada com implantes dentários, estudada por Vaz, *et al.*, em que 72,3% da amostra apresentava estudos superiores, dos quais a maioria tinha mestrado ou doutoramento.<sup>(272)</sup> A diferença poderá estar relacionada com o facto desse mesmo estudo ter sido realizado em pacientes de clínicas privadas de médicos dentistas experientes.

Sendo que o nível de escolaridade nem sempre reflete a situação financeira do indivíduo, e apesar de uma sobredentadura implanto-suportada não ser uma reabilitação considerada económica, parece-nos ser uma ótima solução para indivíduos desdentados de qualquer classe social, educacional ou económica.

A maioria dos estudos publicados que procuram associar a deteção dos polimorfismos para a interleucina-1 e o insucesso de implantes dentários<sup>(167, 186, 201, 216, 233-235, 271)</sup> ou a perda óssea marginal,<sup>(236, 237)</sup> não apresentava dados sobre o nível de escolaridade dos indivíduos da amostra. Este parâmetro poderá ser considerado de menor importância para esses investigadores, pois mesmo que fossem detentores dessa informação, não a referiram nas suas publicações.

No entanto, estudos de pesquisa de polimorfismos genéticos para a interleucina-1 realizados em populações brasileiras reabilitadas com implantes dentários<sup>(238, 274)</sup> reportaram o perfil social dos indivíduos de acordo com Critério de Classificação Económica do Brasil 2003, que não tem correspondência com a realidade portuguesa e não pode ser comparado com o nível educacional por nós avaliado.

## 2. Complicação biológica peri-implantar *versus* sucesso

Considerando os critérios de sucesso e insucesso dos implantes dentários, as situações que apresentavam eritema, supuração, fístula, mobilidade/dor, peri-implantite, mucosite peri-implantar e ainda o historial de perda de implantes dentários foram classificadas como complicação biológica peri-implantar.

Dos 58 indivíduos caucasianos, portadores de sobredentaduras implanto-suportadas incluídos na nossa investigação, 32 casos correspondiam a presença de complicação biológica (55,2%) e 26 foram considerados casos de sucesso (44,8%).

Relativamente a este resultado não podemos estabelecer comparações com os estudos realizados em pacientes reabilitados com sobredentaduras, pois os parâmetros avaliados, os critérios adotados, o desenho do estudo e o método de seleção da amostra não tornam lícita a comparação. Muitas vezes, são reportados valores de prevalência e taxas de incidência na base dos implantes e não do indivíduo.<sup>(31, 47, 54, 73-77, 79, 99)</sup>

A elevada frequência das complicações talvez possa ser explicada pela diversidade de condições estudadas, pelo número de implantes analisados em cada indivíduo, pelo carácter removível da reabilitação que implica um encaixe mecânico potencialmente traumático e ainda uma resposta biológica diferente dos tecidos moles de suporte protético.

Considerando os grupos sucesso e complicação da reabilitação com sobredentaduras implanto-suportadas, verificou-se que a distribuição dos indivíduos segundo o sexo ocorreu de forma idêntica à totalidade da amostra, apesar de ligeiras diferenças. Ou seja, no grupo de participantes com complicação, 9 eram do sexo masculino (28,1%) e 23 do sexo feminino (71,9%); no grupo de participantes com sucesso, 5 eram do sexo masculino (19,2%) e 21 eram do sexo feminino (80,1%). A idade média dos indivíduos em cada grupo (68,4 anos para o grupo complicação e 69,3 anos para o grupo sucesso) e mostrou-se também equivalente à da globalidade da amostra, não tendo sido detetadas diferenças estatisticamente significativas pelo teste *t-student*.

Os estudos de Laine e colaboradores, que relacionaram os polimorfismos da interleucina-1 com a peri-implantite numa amostra com 120 indivíduos

caucasianos do norte da Europa,<sup>(167)</sup> são os que reportaram valores médios de idade e limites de idade mais parecidos com os nossos. Nesta investigação, as idades variaram no grupo controlo entre os 32 e os 88 anos, com uma média de idade de 66 anos; e no grupo com peri-implantite entre os 51 e os 84 anos, com uma idade média de 68 anos.<sup>(167)</sup> Contrariamente ao limite inferior do grupo com peri-implantite, o limite inferior do grupo controlo deste trabalho era muito inferior ao encontrado na nossa investigação. Verificamos ainda que a idade média do grupo peri-implantite era ligeiramente superior à idade média do grupo controlo (sucesso), tal como se verificou nos nossos resultados. Esta semelhança poderá estar relacionada com o facto da percentagem de casos com complicação ser superior à percentagem de casos com sucesso, tanto no estudo de Laine como no nosso.

## **2.1. Caracterização das complicações biológicas peri-implantares**

A presença de complicações biológicas ocorreu em mais de metade dos 58 indivíduos reabilitados com sobredentaduras implanto-suportadas (55,2%). Quanto às diferentes apresentações de doença, muitas vezes chamados fenótipos, salientamos as seguintes prevalências: 31,0% para a peri-implantite; 43,1% para a mucosite peri-implantar; e 34,5% para o eritema.

A perda de implantes ocorreu em 19% dos indivíduos da amostra (n=11), sendo que 10,3% sofreram perdas unitárias e 8,7% sofreram perdas múltiplas. Relativamente ao momento da perda, em 15,5% dos indivíduos as perdas ocorreram precocemente (antes da colocação da sobredentadura em função) e em 3,4% dos indivíduos ocorreram tardiamente.

Sendo a nossa investigação um estudo de prevalência, os resultados encontrados não podem ser comparados com os trabalhos que se centram na taxa de incidência num determinado período de tempo em função como base nos implantes e não nos indivíduos. Por seu lado, a restrição a um grupo específico de pacientes reabilitados com sobredentaduras implanto-suportados dificulta a comparação com outros trabalhos científicos semelhantes.

Em 2002, Berglundh *et al.*,<sup>(54)</sup> num trabalho de revisão acerca da incidência

das complicações em implantologia reportadas em estudos prospetivos de 5 anos, concluiu que as sobredentaduras implanto-suportadas apresentam maior incidência de perda de implantes, de complicações dos tecidos moles e de complicações relacionadas com a supraestrutura, comparativamente com outras reabilitações implantares.

Recentemente alguns trabalhos de revisão apontaram valores de prevalência das doenças peri-implantares<sup>(127)</sup> e, mais especificamente da peri-implantite.<sup>(128)</sup> Os estudos, *cross-sectional* e longitudinais<sup>(58, 118, 129)</sup> incluídos nestes trabalhos reportaram mais vezes resultados em percentagem de implantes do que em percentagem de indivíduos e, por esses motivos, não é lícito fazer comparações com o nosso trabalho, que não objetivava estudar a unidade implante.

Em 2006, no estudo de Roos-Jansaker e seus colaboradores,<sup>(58)</sup> que inclui 218 pacientes com implantes em função desde 9 a 14 anos, a mucosite peri-implantar ocorreu em 79% dos indivíduos. No que respeita à peri-implantite, a prevalência ao nível dos indivíduos foi de 28% nos estudos de Fransson<sup>(118, 129)</sup> que incluíram 662 indivíduos e de mais de 56% no estudo de Roos-Jansaker.<sup>(58)</sup> Nos estudos de Karoussis<sup>(222)</sup> foi reportado que a perda de implantes ocorreu em 6% dos pacientes.

Klinge & Meyle, no artigo de Consensus 2012,<sup>(322)</sup> concluíram que a prevalência da peri-implantite para um período de 5 a 10 anos após a colocação do implante tem sido reportada na ordem dos 10% dos implantes e 20% dos pacientes. Ou seja, é expectável que ocorra em 1 de cada 5 pacientes.

No estudo de Gruica, em que se pesquisam as complicações biológicas implantares e os polimorfismos genéticos da interleucina-1, 43 dos 180 pacientes reabilitados com coroas e pontes parciais fixas apresentavam complicações tardias infecciosas, o que correspondia a 18,9% da amostra.<sup>(216)</sup> Na nossa investigação, a peri-implantite estava presente em 31% dos participantes, facto que pode estar relacionado com os critérios de doença utilizados, o tipo de prótese estudado, a dimensão e o método de seleção da amostra.

As diferenças na definição e no diagnóstico da peri-implantite têm resultado numa grande variação dos valores de prevalência publicados.<sup>(128)</sup> Esta é com certeza uma limitação do nosso trabalho, pois a avaliação da presença de perda óssea nas ortopantomografias pode ter conduzido a falsos resultados. A

discordância inter-examinador ocorreu apenas no grau de complicação (com ou sem perda óssea) e por isso, o método de avaliação radiográfica não terá influenciado os resultados da variável resposta da nossa investigação (complicação ou sucesso). O uso da ortopantomografia foi o método escolhido para minimizar a exposição à radiação do indivíduo, muitas vezes com mais de dois implantes a avaliar, em distintas regiões dos maxilares que implicariam a realização de várias radiografias periapicais.

## **2.2. Parâmetros de avaliação implantar**

O diagnóstico clínico baseou-se em diversos parâmetros de diagnóstico, tal como explicado anteriormente. Da avaliação implantar do nosso estudo salienta-se que os parâmetros índice de placa modificado (IPm), profundidade de sondagem (PS), e exposição de metal do implante apresentaram valores estatisticamente significativos quando associados com o resultado (sucesso ou complicação) enquanto o parâmetro quantidade de mucosa queratinizada (MQ) não apresentou valor de *p* significativo associado à significância da estatística de *Wald* (Quadro III.36).

Os parâmetros de diagnóstico foram também analisados em cada uma das complicações verificadas (à exceção da fístula e da mobilidade/dor). Tal como seria de esperar, verificamos associações significativas entre os parâmetros profundidade de sondagem e índice de hemorragia à sondagem (IHS) e as seguintes complicações: eritema, supuração, mucosite peri-implantar, peri-implantite e perda de implantes. Detetamos também associação significativa entre o índice de placa e a mucosite peri-implantar. Também expectável era a associação positiva significativa entre a hemorragia à sondagem e a profundidade de sondagem ou o índice de placa.

A exposição de metal do implante, clinicamente avaliada como visualização da superfície do implante, foi registada em 18 indivíduos. Este parâmetro clínico foi estatisticamente associado com menores valores médios de mucosa queratinizada, mas não com o biótipo gengival. A exposição do metal do implante na cavidade oral pode dever-se a recessão cirúrgica do tecido peri-implantar, à

sobrecarga biomecânica, à técnica de escovagem, ao possível traumatismo dos tecidos de suporte da prótese removível aquando da colocação e remoção da cavidade oral, e à maior acumulação de placa bacteriana. Este parâmetro foi incluído no modelo de regressão logística, contribuindo muitíssimo para a probabilidade de complicação biológica com um *odds ratio* superior a 500.

Relativamente à média dos valores de índice de placa dos implantes avaliados em cada indivíduo, verificou-se que o valor médio foi de 1,2 no grupo complicação e 0,5 no grupo sucesso. A associação significativa do índice de placa com a mucosite não foi uma surpresa na medida em que, é comumente reconhecido que a maior acumulação de placa favorece uma resposta inflamatória dos tecidos moles circundantes, característica daquela complicação. Ferreira, *et al.*,<sup>(212)</sup> num estudo que incluiu 212 pacientes desdentados parciais e reabilitados com implantes dentários, concluíram que os indivíduos com maior valores de índice de placa apresentam piores condições peri-implantares com *odds ratio* de 14,3 para a peri-implantite e 2,9 para a mucosite peri-implantar. Contudo, devido à fragilidade deste parâmetro (média calculada para cada indivíduo), e apesar do valor significativo na análise univariada ( $p=0,005$ ), este parâmetro não foi incluído no modelo final de previsão do sucesso ou complicação em reabilitações orais com sobredentaduras.

A profundidade de sondagem foi outro parâmetro de diagnóstico essencial para avaliação da condição dos tecidos peri-implantares. Embora dê mais informação quando é avaliado ao longo do tempo (estudos longitudinais), profundidades de sondagem superiores a 4mm podem ser consideradas patológicas ou não saudáveis.<sup>(9, 110, 305)</sup>

Para cada indivíduo foi calculada a profundidade de sondagem média a partir dos valores recolhidos de todos os implantes de suporte da sobredentadura. Esta variável contínua apresentou valores médios de 2,7mm no grupo sucesso e de 3,8mm no grupo complicação. Assim, a variável profundidade de sondagem foi também selecionada pela estatística de *Wald* e foi incluída no modelo de regressão logística. Significa que, na nossa amostra de pacientes reabilitados com sobredentaduras implanto-suportadas, um incremento de 1mm na média da profundidade de sondagem aumenta a possibilidade de complicação em cerca de 20 vezes.

No que diz respeito à quantidade de mucosa queratinizada em redor dos implantes, verificou-se que mais de metade da casuística apresentava um valor médio inferior a 1,2mm e que, nos grupos complicação e sucesso, a média foi 1,1mm e 1,4mm respetivamente. Estes valores foram considerados normais em casos de arcadas dentárias totalmente desdentadas ou com desdentação extensa.

Na generalidade, os estudos já descritos, com pesquisa dos polimorfismos para a interleucina-1 em pacientes reabilitados com implantes dentários, não apresentaram os parâmetros de avaliação implantar semelhantes aos da nossa investigação.

Destes estudos, apenas o trabalho de Gruica e seus colaboradores tratou estatisticamente o parâmetro perda de aderência peri-implantar e concluiu que os implantes de indivíduos fumadores pesados apresentavam mais perda de aderência, com significância estatística, do que os dos pacientes fumadores leves. Estes investigadores verificaram também que não havia diferença estatisticamente significativa da perda de aderência peri-implantar, entre indivíduos de genótipo positivo e negativo.<sup>(216)</sup> Neste trabalho de Gruica e seus colaboradores, a perda de aderência peri-implantar foi avaliada de forma comparativa, entre o 1º e o 8º anos, após terem sido colocados os implantes, nos dois grupos de estudo (sucesso e insucesso) e o resultado refere-se a diferenças, estatisticamente significativas ou não, entre os grupos de sucesso e insucesso.<sup>(216)</sup> Por isso, não podemos afirmar que os seus resultados sejam contraditórios ou semelhantes aos nossos, no que respeita à perda de aderência peri-implantar.

Tendo em mente a evolução dos critérios de insucesso, no sentido de uma abordagem mais abrangente dos tecidos moles peri-implantares, é nossa convicção que os resultados estatisticamente significativos encontrados na nossa investigação possam acrescentar algum tipo de informação que auxilie a previsibilidade da complicação biológica peri-implantar e da sua caracterização.

Os estudos que reportam sinais e sintomas de peri-implantite apontam frequências de implantes com doença, por norma diagnosticada através da medição da profundidade de sondagem. A medição da perda de adesão é menos frequente, e os termos infeção e peri-implantite são usados em poucos

estudos.<sup>(128)</sup> Consequentemente, a interpretação dos dados de incidência da peri-implantite é difícil, devido à inconsistência dos procedimentos de avaliação.

### **3. História clínica**

Relativamente à história clínica dos participantes, verificamos que, pela sua ausência (anticoncepcionais orais), pelo número reduzido de casos (diabetes, gastrite crónica, historial de neoplasia, quimioterapia ou radioterapia, tabaco, patologia da mucosa oral), pela grande percentagem de ocorrências (menopausa, uso anterior de prótese dentária), e até pela complexidade e subjetividade inerentes (doenças cardiovasculares, medicação, terapia hormonal de substituição, higiene oral e higiene da prótese dentária), muitos parâmetros avaliados no nosso estudo não foram considerados na análise fatorial de risco para a complicação biológica implantar. Outros não possuem associação estatisticamente significativa (osteoporose, hábito alcoólico, biótipo gengival) com o resultado da reabilitação.

#### **3.1. Doenças sistémicas**

Na nossa amostra 46 indivíduos (79,3%) referiram padecer de alguma doença sistémica. Esta percentagem de indivíduos era elevada mas não nos pareceu desfasada da realidade dado as características da amostragem (idade média de quase 70 anos e mais de 75% da amostra com idade superior a 75 anos), já que nos idosos as doenças crónicas são muitas vezes frequentes e cumulativas.

Foi dada maior importância às doenças sistémicas de natureza inflamatória, imunológica ou endócrina e às doenças crónicas cardiovasculares, pois são referidas na literatura como possíveis fatores de risco da terapia implantar<sup>(194, 197, 230)</sup> e pela possibilidade de associação com os polimorfismos genéticos da interleucina-1.

A Diabetes tem sido apontada como fator de risco para o insucesso dos implantes dentários, uma vez que se considera ter um papel importante nas



reações imuno-inflamatórias verificadas nos tecidos de suporte peri-implantar.

No nosso estudo, observámos 6 indivíduos diabéticos (2 homens e 4 mulheres), não insulíndependentes (tipo II), o que correspondia a 10,2% da amostra. Esta percentagem é ligeiramente inferior aos 13% de prevalência reportada da Diabetes na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos. O Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2014<sup>(323)</sup> refere ainda que existem diferenças entre os sexos masculino (15,6%) e feminino (10,7%). O valor encontrado na nossa investigação é também muito inferior a 25%, percentagem de casos de Diabetes reportados para a população portuguesa do escalão etário dos 60-79 anos.

Devido ao desequilíbrio na distribuição da amostra segundo o sexo, ou ao pequeno número de indivíduos com Diabetes, não foi possível extrair qualquer associação desta característica com a perda de implantes ou com qualquer outra complicação estudada.

Nesta investigação, a osteoporose, doença que incide sobretudo nas mulheres pós-menopausa e em ambos os sexos após os 60 anos, afetava 20 das 44 mulheres (45,5%) do nosso estudo, número seguramente relacionado com a fase do climatério em que a totalidade das mulheres se inclui (50-82 anos).

Nos estudos coordenados por Trevilatto,<sup>(238, 274)</sup> registaram-se apenas 5 casos de osteoporose num universo de 277 indivíduos brasileiros com idade média de  $53,6 \pm 11,1$  anos. Este valor da idade média é bastante inferior ao encontrado na nossa amostra, composta por 75% de indivíduos do sexo feminino, o que pode justificar a elevada percentagem que registámos de indivíduos com osteoporose.

A doença cardiovascular, devido à sua complexidade, incluiu patologias como a arritmia cardíaca, o aneurisma e a hipertensão arterial, tal como avaliado nos estudos de Montes e Dirschnabel.<sup>(238, 274)</sup> No nosso trabalho estava presente em grande percentagem da amostra (53,4%), discordante dos resultados apresentados por aqueles autores que estudaram amostras com dimensões muito superiores. Este facto está com certeza relacionado com a idade mais avançada dos nossos participantes.

Outras doenças foram também referidas por alguns indivíduos, como transtornos da tiroide e gastrite crónica. Apenas o hipotireoidismo foi avaliado naqueles estudos, sendo que 28 indivíduos eram afetados, mas não foi

encontrada associação significativa com a perda de implantes.<sup>(238, 274)</sup>

Na nossa investigação, não se evidenciou qualquer associação significativa entre as doenças sistémicas observadas e as complicações biológicas peri-implantares do indivíduo. Estes resultados são concordantes com as publicações que não encontraram diferenças no insucesso da terapêutica com implantes dentários no que respeita à diabetes, à osteoporose e às doenças cardiovasculares.<sup>(194, 204, 230)</sup>

No entanto, dados sobre a saúde geral dos participantes foram apresentados em algumas das investigações já referidas.<sup>(167, 186, 216, 233, 234, 236-238, 274)</sup>

Alguns grupos de investigação definiram até um bom estado de saúde geral (ou ausência de patologia sistémica) como critério de inclusão<sup>(186, 216, 233, 234, 236, 237)</sup> e algumas condições sistémicas como critérios de exclusão (história de diabetes descontrolada, infeção pelo vírus da imunodeficiência adquirida humana, terapia imunossupressora ou função imunitária comprometida).<sup>(186, 234)</sup> Na sua investigação, Campos, *et al.* recorreu também aos seguintes critérios de exclusão: hábitos tabágicos, história de doença crónica (doença cardiovascular, diabetes, osteoporose), doenças do sistema imunitário, desordens hemorrágicas, radioterapia e quimioterapia.<sup>(233)</sup>

Na nossa investigação, a ausência de história de doença genética, a gravidez e o puerpério foram os critérios de exclusão definidos para a condição de saúde geral do indivíduo. Considerando a faixa etária média encontrada, a presença de patologia sistémica era expectável. No entanto, todos os participantes afirmaram ter patologias crónicas devidamente controladas.

### **3.2. Medicação**

No inquérito ao participante, todos os indivíduos que padeciam de alguma doença geral, mencionaram tomar medicação diária e regular (79,3%), algumas vezes complexa e múltipla (fármacos relacionados com o aparelho cardiovascular, o sistema nervoso central e o sistema endócrino). Este facto deverá estar relacionado com a idade mais avançada dos participantes e a diversidade e patologias encontradas na nossa amostra.

A medicação é um parâmetro muito abrangente e é complexa a tentativa de retirar qualquer tipo de conclusão sobre o seu real contributo para a complicação ou para o sucesso. Por esses motivos, não foram pesquisadas associações significativas com a complicação biológica da reabilitação oral, à semelhança do verificado na maioria dos estudos que possuam algum grau de semelhança com o nosso<sup>(167, 201, 216, 235, 236, 271)</sup> Por outro lado, algumas investigações exigiam como critério de inclusão a ausência de medicação imunossupressora nos pacientes candidatos a participar.<sup>(186, 234)</sup>

Dirschnabel e seus colaboradores relataram associação estatística entre o tratamento médico e a perda de implantes ( $p=0,04$ ) mas, quando as doenças sistêmicas e a medicação foram estratificadas, não se encontraram diferenças significativas entre os grupos.<sup>(274)</sup> Estes autores encontraram uma associação *borderline* entre o polimorfismo do gene *IL1B-511* e a perda de implantes numa população brasileira.

### **3.3. Neoplasia, tratamentos de quimioterapia e radioterapia**

Na nossa amostra, 9 participantes tinham tido uma neoplasia, 3 realizado tratamentos de radioterapia e 2 efetuado tratamentos de quimioterapia. Esta variável foi estudada no âmbito da história médica do participante, pois a neoplasia e os tratamentos associados, principalmente quando realizados na região da cabeça e do pescoço, podem ter repercussões no sucesso dos implantes dentários.<sup>(197-199)</sup> No entanto, este parâmetro também não foi avaliado ou reportado nos estudos similares ao nosso, pelo que não é passível de ser comparado.

### **3.4. Anticoncetivos orais, menopausa e terapia hormonal de substituição**

Nas três questões direcionadas apenas às mulheres (75,9% da amostragem), nenhuma mulher incluída neste estudo tomava anticoncetivos orais e a maioria estava em período de menopausa ou pós-menopausa. Das 42 mulheres já no

climatério, 34 referiram menopausa fisiológica, 8 referiam menopausa cirúrgica (18,2%) e apenas 16 fizeram algum tipo de terapia hormonal de substituição (38,1%).

Na nossa amostra, estes resultados específicos do sexo feminino, estão com certeza relacionados com a faixa etária das mulheres, compreendida entre os 51 e os 82 anos (idade média de 68,9 anos; metade com mais de 71 anos).

Também relativamente às variáveis do climatério (menopausa e terapia hormona do substituição) não se encontraram associações significativas com a complicação.

A terapia hormonal de substituição com estrogénios foi no entanto associada com maior falha de implantes no estudo realizado por Moy, *et al.*, em 2005.<sup>(194)</sup>

A menopausa não foi referida na maioria dos estudos com alguma semelhança com a nossa.<sup>(167, 186, 201, 216, 233-235, 238, 271, 274)</sup> No entanto, é de referir que Lin, *et al.*<sup>(236)</sup> pesquisou as mulheres pós-menopausa e não encontrou associação significativa com a perda óssea marginal e, Shimpuku, *et al.*<sup>(237)</sup> pesquisou a presença da menstruação no momento da observação, mas não reportou os resultados para esse parâmetro. Por isso, e por existirem apenas 2 mulheres em pré-menopausa (as 42 restantes estavam no climatério) na nossa investigação, não é possível fazer comparações com estes estudos.

### **3.5. Hábitos tabágicos**

Os hábitos tabágicos, na nossa investigação, não eram muito comuns. De facto, os participantes não fumadores estiveram sempre em franca maioria para as classes estudadas: atualmente, no passado (há mais de 5 anos), e na semana após a cirurgia dos implantes.

No momento da avaliação, apenas 2 indivíduos eram fumadores, um leve e outro pesado. No passado, 10 participantes eram fumadores leves e 8 eram fumadores pesados. Os dados do Quadro 8 indicam uma melhoria do comportamento da amostra relativamente aos hábitos tabágicos, no período referente aos 5 anos pregressos, pois verificaram-se diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) entre os grupos, quando comparados dois tempos diferentes (um

passado e um presente). Significa que no passado os indivíduos da amostra fumavam muito mais do que no momento da avaliação.

Embora o consumo de tabaco não fosse considerado critério de exclusão na seleção da amostra, no nosso estudo, à data da observação apenas 3,4% dos indivíduos eram fumadores e, devido ao escasso número de ocorrências (variabilidade quase nula), o consumo de tabaco não foi considerado na estatística de *Wald* como candidato a integrar o modelo final do nosso trabalho.

A frequência de fumadores (leves, pesados, ou em conjunto) observada na nossa amostra é bastante diferentes das encontradas por outros autores com investigações similares à nossa. Os valores destes últimos situam-se na ordem dos 30 a 50% das amostras<sup>(167, 201, 216, 234-238, 272, 274)</sup> Pensamos que essa baixa frequência poderá ser justificada pela dimensão da nossa amostra, pela idade e sexo dos nossos participantes, e ainda pela elevada frequência de doenças sistêmicas encontradas na nossa amostragem que, sendo crônicas, desaconselham o consumo de tabaco.

O efeito nefasto do tabaco no sucesso dos implantes é referido por vários autores,<sup>(194, 215, 221, 231, 324)</sup> embora nestes estudos não tenha sido efetuada qualquer pesquisa do genótipo de risco para a interleucina-1. É ainda de salientar que o tabaco não deve constituir uma contraindicação absoluta para a reabilitação com implantes dentários, mas os indivíduos fumadores devem ser informados que possuem um risco ligeiramente superior de insucesso dos implantes e que são mais suscetíveis à perda óssea marginal ao longo do tempo, independentemente do hábito aquando da colocação dos implantes.<sup>(221, 325)</sup>

Entre os trabalhos com algum grau de semelhança metodológica com o nosso, em que se pesquisaram os polimorfismos da interleucina-1 e o consumo de tabaco, destacamos os de Vaz, Wilson & Nunn, Feloutzis, Gruica, Shimpuku, Jansson, Laine e Lin.<sup>(167, 201, 216, 234-238, 272, 274)</sup> Apesar destes trabalhos terem avaliado o genótipo da interleucina-1 e complicações implantares, os nossos resultados não podem ser comparados com os deles, pois na nossa amostra o consumo de tabaco revelou uma variabilidade quase nula, tal como suprarreferido.

Os resultados de Wilson & Nunn, Vaz, Shimpuku e Lin foram concordantes entre si, na medida em que não encontraram significância estatística quando, em

regressão logística, tentaram associar o tabaco, o genótipo para a interleucina-1 e fracasso, insucesso ou perda óssea de implantes dentários.<sup>(201, 236, 237, 272)</sup>

Noutras investigações, o consumo de tabaco evidenciou associação significativa com uma maior perda óssea,<sup>(234)</sup> peri-implantite<sup>(167)</sup> e mesmo com a presença de complicações biológicas. Alguns estudos sugeriram ainda um efeito sinérgico entre o genótipo da interleucina-1 e o tabaco, para o desenvolvimento de complicações biológicas<sup>(216)</sup> ou para a perda de implantes.<sup>(235)</sup>

Outros autores, tendo em mente provavelmente o esclarecimento sobre o eventual efeito sinérgico entre o tabaco e os polimorfismos para IL-1, optaram por seleccionar pacientes não fumadores (critério de inclusão<sup>(233)</sup>) ou pura e simplesmente não referirem o parâmetro tabaco.<sup>(186)</sup>

### **3.6. Hábitos alcoólicos**

Entre as classes de bebidas alcoólicas consideradas na nossa investigação (vinho, cerveja e bebidas brancas), o vinho foi a bebida mais referida, sendo consumido com regularidade por 28 participantes (Quadro 9). Quando comparados os resultados do consumo de vinho na atualidade (momento de observação) e na semana após a cirurgia de colocação dos implantes (Quadro 10), concluímos que existiam diferenças comportamentais entre os momentos ( $p < 0,05$ ), ou seja, o consumo de vinho era mais frequente na atualidade, comparativamente com a semana após colocação dos implantes. Significa ainda que, ou os indivíduos suspenderam o hábito aquando da colocação dos implantes, ou simplesmente alteraram o comportamento e atualmente são consumidores de vinho (e não o seriam no momento da cirurgia). É de referir que, na nossa amostra, o consumo de vinho não foi significativamente associado à complicação biológica peri-implantar.

O consumo de cerveja e de bebidas brancas verificou-se bastante inferior e praticamente inexistente na nossa amostragem (2 indivíduos em cada classe), logo não foram pesquisadas associações estatísticas.

Apesar de a globalidade dos autores que possuem trabalhos com características semelhantes ao nosso não referirem este parâmetro, o consumo

de álcool foi por nós avaliado devido à conclusão apresentada na investigação liderada por Galindo-Moreno.<sup>(231)</sup> Neste estudo prospetivo com pacientes reabilitados com implantes dentários, sugeriu-se que o álcool poderia ter um efeito negativo na previsibilidade do tratamento com implantes dentários a longo prazo, podendo conduzir a uma perda óssea peri-implantar e comprometer a reabilitação protética sobre implantes.<sup>(231)</sup>

Provavelmente, a ausência de valores significativos nos nossos resultados e a inexistência deste parâmetro em estudos semelhantes ao nosso podem estar relacionadas com facto de o álcool ainda apresentar alguma conotação social negativa e por isso a sua quantificação poder não corresponder à realidade.

### 3.7. Higiene oral e higiene da prótese removível

Na globalidade, a higiene oral foi considerada boa ou regular, correspondendo a mais de 90% da amostra, tanto para a higiene dentária como para a higiene da prótese. Apenas 4 (6,9%) e 6 (8,6%) indivíduos foram classificados com má higiene dentária e má higiene da prótese, respetivamente (Figura 10). No nosso estudo, verificou-se também uma associação estatisticamente significativa entre a higiene dentária e a higiene da prótese dentária ( $p < 0,05$ ).

Estes resultados permitem-nos verificar a existência de bons cuidados de higiene oral e da prótese removível (sobredentadura) na amostra do nosso estudo, particularmente na data do exame clínico. No entanto, não podemos deixar de referir que, apesar da adoção de critérios bem definidos, estes parâmetros estão extremamente dependentes da subjetividade do examinador.

Na generalidade, a literatura existente que procura associação entre o genótipo de risco para a interleucina-1 e pacientes reabilitados com implantes não faz referência a resultados acerca da higiene oral dos pacientes ou das suas reabilitações protéticas.<sup>(167, 186, 201, 216, 233-238, 271, 274)</sup> Apesar de Gruica, *et al.* terem recolhido informação sobre o índice de placa de cada paciente, tal como nós, não apresentaram resultados tratados estatisticamente sobre esses dados recolhidos.<sup>(216)</sup>

Já no trabalho de Vaz, *et al.*,<sup>(326)</sup> a percentagem de indivíduos reabilitados

com implantes dentários que apresentavam má higiene dentária foi ligeiramente inferior (5,2%) à nossa, e a percentagem de indivíduos com má higiene da prótese removível foi superior (11,9%).<sup>(326)</sup> Contudo, salienta-se que essa amostra era composta por 155 indivíduos, dos quais apenas 43 possuíam uma prótese dentária removível.

A escassez de investigações com referência aos parâmetros higiene oral e higiene da prótese dentária removível, e mesmo os resultados que nós apresentamos, deverão ser analisados com precaução devido aos seguintes aspetos: distintos desenhos e materiais das próteses, subjetividade do examinador, atribuição de diferentes graus de higiene oral ou da higiene da prótese removível, diferenças culturais e educacionais das populações em estudo. Mais ainda, o grau de higiene no dia em que o indivíduo sabe que vai ser observado frequentemente não corresponde ao grau de higiene habitual.

Outros trabalhos, que estudaram a higiene oral no sucesso dos implantes dentários, concluíram que este poderá ser um parâmetro com grande impacto na doença peri-implantar. Tal como já referido, numa população brasileira, a higiene oral pobre (média do índice de placa superior a 2) foi associada a peri-implantite com uma *odds ratio* de 14,3.<sup>(212)</sup> Um estudo prospetivo reportou uma associação entre higiene oral pobre e perda óssea peri-implantar após 10 anos.<sup>(214)</sup> Ainda, a inacessibilidade às medidas de higiene oral adequadas foi considerada um risco para a peri-implantite em pacientes desdentados parciais.<sup>(213)</sup>

### **3.8. Patologia da mucosa oral**

A patologia da mucosa oral ocorreu em apenas 2 indivíduos da totalidade da amostra. Estes resultados da nossa investigação podem talvez refletir uma preocupação por parte do médico dentista na exclusão da presença de patologia da mucosa oral para a colocação e reabilitação com implantes dentários, ou podem estar relacionados com o nível de vigilância da população reabilitada incluída no nosso estudo.

A maioria dos estudos existentes de genotipagem de polimorfismos da interleucina 1 e reabilitação com implantes dentários não especifica a presença de



patologia da mucosa oral.<sup>(167, 186, 201, 233-238, 271, 272, 274)</sup> No entanto, reações inflamatórias da mucosa de suporte protético são frequentes nos implantes das sobredentaduras.<sup>(60)</sup>

### **3.9. Biótipo gengival**

O biótipo gengival normal predominou na nossa amostra (58,6%), seguido do biótipo fino (32,8%).

Sendo esta uma característica por vezes apontada como indicador de risco para a doença peri-implantar,<sup>(272, 327, 329)</sup> pesquisamos a sua relação com a complicação na nossa amostra. No entanto, os resultados não foram significativos e concluímos que, na nossa amostra, o biótipo não se encontrava significativamente associado com a complicação biológica nos implantes nem com a exposição de metal.

### **3.10. Uso anterior de prótese dentária**

No nosso estudo, como seria de esperar, 93,1% dos participantes já usavam prótese dentária removível convencional (acrílica ou esquelética) antes da colocação dos implantes de suporte da sobredentadura.

Este aspeto poderá ser justificado pela necessidade de suporte, retenção e estabilidade da reabilitação removível anterior, no caso de pacientes reabilitados com sobredentaduras.

## **4. Avaliação protética**

A informação decorrente do tratamento estatístico dos dados da avaliação protética (Quadro 14) permite-nos verificar que os 58 indivíduos da nossa amostra foram reabilitados com 69 sobredentaduras implanto-suportadas.

Na amostra de indivíduos (N=58), a sobredentadura mandibular foi a

reabilitação mais frequentemente encontrada (n=26; 44,8%), seguida da sobredentadura maxilar (n=21; 36,2%) e, finalmente, 11 indivíduos (18,9%) apresentavam sobredentaduras em ambos os maxilares (reabilitação bimaxilar). O sistema retentivo barra foi mais frequentemente observado em sobredentaduras maxilares do que em mandibulares e sistemas retentivos independentes (bola ou *Locator*®) foram mais utilizados em sobredentaduras mandibulares.

Lachmann e o seu grupo de investigação contabilizaram o número e o tipo de prótese sobre implantes dos pacientes.<sup>(186)</sup> Neste estudo verificou-se que, entre os 29 indivíduos incluídos, 24 eram portadores de sobredentaduras implanto-retidas (18 barras Dolder e 6 sistemas de bola) e 5 eram portadores de prótese fixa, unitária ou ponte. Apesar da sua reduzida dimensão, este estudo de pesquisa de polimorfismos em reabilitações com implantes foi o que incluiu maior percentagem de sobredentaduras dentro da totalidade da amostra (82,8%). Contudo, não fizeram qualquer tipo de associação estatística com a peri-implantite ou com o tipo de genótipo para a interleucina-1, nem foi reportada informação acerca da localização das reabilitações avaliadas.

Gruica e seus colaboradores<sup>(216)</sup> selecionaram previamente os pacientes a incluir na amostra (com sucesso ou insucesso) pelo tipo de prótese sobre implantes que possuíam. Só incluíram pacientes reabilitados com restaurações unitárias ou com pontes fixas sobre implantes de curta extensão mas não apresentaram resultados de associação estatística para o tipo de reabilitação protética presente na amostra.<sup>(216)</sup> Por isso, no que respeita ao tipo de reabilitação estudada, não foi possível comparar esses resultados com os nossos.

Rogers e a sua equipa<sup>(271)</sup> apresentaram dados relativos ao tipo de prótese sobre implantes presente no grupo de implantes fracassados (19 pacientes) e no grupo de sucessos (31 pacientes), mas não indicaram o número presente para cada um dos trabalhos de reabilitação protética. No grupo de insucessos observaram pacientes com pontes fixas sobre implantes (totais e parciais), sobredentaduras e restaurações unitárias; no grupo de sucessos, observaram apenas pontes fixas totais sobre implantes e sobredentaduras. Efetuaram a distribuição genotípica para a interleucina-1 para os pacientes com sucesso, com insucesso, com insucesso e sem restaurações unitárias e para um grupo controlo

(sem implantes e saudáveis) e não encontraram nenhuma associação estatisticamente significativa para o tipo de alelo do gene *IL1A* e do gene *IL1B* presente em cada um dos grupos.<sup>(271)</sup> Estes resultados apresentados pela equipa de Rogers (ausência de significância estatística) podem estar relacionados com o número relativamente reduzido de indivíduos que compôs a sua amostra para o insucesso.

Os trabalhos de pesquisa de associação dos polimorfismos da interleucina-1 com a perda de implantes,<sup>(201, 233, 235, 238, 274)</sup> com a perda óssea precoce,<sup>(236, 237)</sup> ou com a peri-implantite<sup>(167, 234)</sup> não indicaram quais as reabilitações estudadas ou qual o destino dos implantes colocados.

Na nossa investigação, o tipo de reabilitação (maxilar, mandibular ou bimaxilar) não foi incluído no modelo final de previsibilidade pois não se mostrou estatisticamente significativo na regressão logística univariada. No entanto, pensamos que a informação acerca da reabilitação e do número de implantes avaliados em cada indivíduo poderia ser uma mais-valia e contribuiria para a uniformização das condições protéticas dos estudos.

#### **4.1. Sobredentaduras implanto-suportadas**

Considerando a amostra de sobredentaduras (N=69), 32 eram maxilares e 37 eram mandibulares, 53 eram totais e 16 eram parciais. Quanto ao sistema retentivo, foram avaliadas 44 sobredentaduras com sistema retentivo barra (54,5% na maxila e 45,5% na mandíbula) e 25 sobredentaduras com sistema retentivo independente, bola ou *Locator*<sup>®</sup> (32,0% na maxila e 68,0% na mandíbula).

Nesta investigação, tal como em muitas outras que estudaram exclusivamente sobredentaduras implanto-suportadas ou implanto-retidas,<sup>(25, 31, 36, 73, 83, 88)</sup> a maior parte das sobredentaduras era suportada por 4, 3 ou 2 implantes dentários, sendo que tendencialmente um maior número de implantes foi recomendado para a reabilitação do maxilar superior.

No nosso trabalho, o número total de sobredentaduras implanto-suportadas analisadas é semelhante ao número referido em estudos anteriores, tanto de carácter retrospectivo como prospetivo.<sup>(25, 31, 36, 42, 47-49, 72, 96, 330)</sup>

Quanto aos polimorfismos da interleucina-1 em sobredentaduras, o nosso estudo é o primeiro realizado exclusivamente com este tipo de reabilitação protética.

## **4.2. Tempo em função**

A média do tempo em função das sobredentaduras avaliadas foi de 55,1 meses, o que corresponde a 4,6 anos. Os limites máximo (13 anos) e mínimo (8 meses) foram bastante distantes, o que indica uma grande variabilidade na distribuição desta variável. Este fator poderá ser considerado uma limitação da nossa investigação.

No estudo de Feloutzis, onde foram incluídos 90 pacientes, a média do tempo em função foi  $5,6 \pm 2,5$  anos e variou entre 2 a 12 anos.<sup>(234)</sup> No nosso trabalho, o período de tempo em função máximo foi ligeiramente superior ao descrito por Feloutzis<sup>(234)</sup> – 12 anos e ligeiramente inferior ao descrito por Gruica<sup>(216)</sup> – 15 anos, em que pacientes com pelo menos um implante ITI® foram recrutados da Universidade de Berna, Suíça. A diferença na dimensão desta população relativamente à do nosso estudo pode explicar a ligeira redução na variabilidade da variável tempo em função.

Este parâmetro nem sempre é avaliado ou revelado pelos autores que pesquisam os polimorfismos genéticos da interleucina-1 em indivíduos reabilitados com implantes dentários, mas muitos definem como critério de inclusão um período mínimo de tempo em função (carga). Este valor mínimo exigido varia entre 6 meses no grupo controlo de estudos que pesquisam a relação com a perda de implantes<sup>(238, 274)</sup> e 1 ano,<sup>(234)</sup> 2 anos<sup>(167)</sup> ou 8 anos,<sup>(216)</sup> em estudos que estudam as falhas ou complicações tardias dos implantes. Na nossa investigação, um período mínimo de 6 meses em função foi considerado como critério de inclusão, já que pretendíamos avaliar todas as complicações, precoces e tardias.

Nos estudos que pesquisaram a prevalência de complicações biológicas peri-implantares em sobredentaduras e em reabilitação protética em geral, este parâmetro é muitas vezes reportado pois o sucesso ou insucesso dos implantes ou das restaurações deve ser avaliado ao longo do tempo.

### **4.3. Complicações em sobredentaduras**

Na nossa investigação, considerando o número total de sobredentaduras avaliadas (n=69) as complicações biológicas e protéticas ocorreram em 55,1% e em 69,6% dos casos, respetivamente. Na globalidade, estas prevalências são elevadas, mas vão de encontro às conclusões dos trabalhos de revisão de Berglundh e Goodacre, que reportaram taxas de incidência mais elevadas de complicações neste tipo específico de reabilitação oral implantar.<sup>(54, 60)</sup>

#### **4.3.1. Complicações biológicas**

Entre as principais complicações biológicas peri-implantares consideradas nesta investigação, e no universo das sobredentaduras (n=69), salientamos que, no momento da observação, a peri-implantite estava associada a 20 sobredentaduras (29,0%) e a mucosite peri-implantar a 29 sobredentaduras (42,0%). A perda de implantes ocorreu em 11 reabilitações com sobredentaduras (15,9%), dos quais 11,6% foram precoces e 4,4% foram tardias (pelo menos 6 meses após a colocação em carga). Não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos maxila e mandíbula (localização), no que respeita às complicações biológicas.

Por sua vez, no que respeita à extensão da sobredentadura, verificou-se que a mucosite peri-implantar estava mais associada com prótese total (aproximadamente 4x) comparativamente à prótese parcial (Quadro III.16). Esta inflamação dos tecidos de suporte peri-implantares poderá estar relacionada com a menor estabilidade e retenção e com a maior extensão e sobrecarga dos tecidos peri-implantares nas próteses totais, comparativamente com as parciais,

em que a força mastigatória é também transmitida aos dentes naturais remanescentes.

Por último, considerando o sistema retentivo, as complicações biológicas em geral e a mucosite especificamente tendiam a estar mais associadas ao sistema barra. Na nossa amostra, a possibilidade de ter complicação biológica com o sistema retentivo barra era 3 vezes maior, quando comparado com o sistema bola (Quadro III.17). Este facto parece-nos ter relação com a maior dificuldade de higienização por parte do paciente, à distância frequentemente reduzida entre a mucosa e a barra, e à frequência aumentada de hipertrofia gengival no sistema barra.

#### **4.3.2. Complicações protéticas**

As complicações protéticas ou os procedimentos de manutenção realizados nas sobredentaduras são frequentes e incluem-se no grupo das mais reportadas na literatura.<sup>(60)</sup> Apesar de muitas vezes as complicações protéticas não apresentarem grande complexidade na resolução, aumentam os custos de manutenção da reabilitação. É por vezes reportada maior incidência de problemas mecânicos em sobredentaduras maxilares comparadas com as mandibulares, principalmente em casos de falta de recobrimento do palato e reforço metálico.<sup>(94, 331)</sup>

Na nossa investigação, não foram encontradas diferenças entre os dois maxilares relativamente à manutenção protética geral, e são escassos os estudos que incluem sobredentaduras mandibulares e maxilares ou fazem comparações neste sentido.<sup>(18, 72, 73, 92)</sup>

Considerando o sistema retentivo, também não se verificaram diferenças significativas entre os grupos, à exceção da hipertrofia gengival que se mostrou mais frequente nos casos com sistema retentivo barra. Estes resultados relativos às diferenças globais são semelhantes aos de outros autores, realizados em amostras de sobredentaduras diversas.<sup>(18, 39, 40, 42, 72, 84, 85, 92, 93, 328)</sup> No entanto, são contraditórios com os de autores que reportam maiores taxas de complicações protéticas no sistema barra-clipe comparativamente com os sistemas que utilizam pilares independentes.<sup>(31,83, 332)</sup>

Independentemente do sistema retentivo utilizado, a substituição ou ativação dos retentores foi a complicação mecânica mais frequente (60,9%), tal como descrito por diversos autores.<sup>(39, 72, 86, 94, 330, 333, 334)</sup> Esta complicação específica implica perda de retenção e, neste estudo, apesar da diferença não ser significativa, parece estar associada ao sistema barra, corroborando os resultados de outras investigações.<sup>(39, 48)</sup> Também sem diferenças significativas, outros estudos reportaram a necessidade de substituição de o-rings em 50% dos doentes após 3 e 5 anos em função<sup>(36, 94)</sup> e de ativação e substituição de cliques em 62% e 33% das barras com 2 implantes, respetivamente.<sup>(94)</sup> Payne e colaboradores<sup>(36)</sup> compararam diferentes sistemas barra-clique e verificaram que a percentagem de cliques que necessitaram ativação e substituição foi de, respetivamente, 70% e 16% no caso de 2 implantes e 44% e 30% no caso de 3 ou 4 implantes.

A necessidade de rebasamentos ou reajustes de prótese verificou-se em 42% dos casos, sem diferenças significativas entre os sistemas retentivos nem entre os maxilares. Este valor é semelhante ao encontrado noutro estudo que observou a necessidade de rebasamento em 40% das sobredentaduras mandibulares com mais de 3 anos em função, independentemente do sistema retentivo.<sup>(36)</sup>

A hiperplasia gengival ocorreu em 39,1% das sobredentaduras avaliadas. Sabe-se hoje que a sua ocorrência aumenta ao longo do tempo,<sup>(48)</sup> mesmo quando a higiene oral é devidamente mantida.<sup>(94, 330, 335)</sup> Na nossa investigação, a hiperplasia estava significativamente mais associada à sobredentadura suportada por sistema barra (apenas 7,4% ocorre em sistemas de pilares independentes), tal como também já foi observado noutros estudos.<sup>(16, 25, 333, 334)</sup> Para além disso, valores mais elevados de mucosa queratinizada foram significativamente associados com a hiperplasia, tal como reportado por Payne.<sup>(328)</sup> Numa amostra de sobredentaduras mandibulares, Naert e colaboradores<sup>(16)</sup> verificaram que, após 5 anos em função, o grupo barra revelou mais mucosite e hiperplasia gengival e os grupos com pilares independentes (bola e magnéticos) exibiram mais úlceras traumáticas. Contudo, nessa mesma população, não foram encontradas diferenças na condição dos tecidos moles após 10 anos em função.<sup>(83)</sup> No nosso trabalho, a hiperplasia gengival não se encontrou significativamente associada com a localização da sobredentadura na maxila

embora frequências aumentadas (40-67%) tenham sido observadas noutros estudos.<sup>(48, 94, 330)</sup>

A necessidade de reaperto ou fratura de parafusos implantares verificou-se em 18,8% das sobredentaduras, o que poderá ser explicado pela função normal de remoção e inserção da prótese ou pela carga oclusal exercida sobre a infraestrutura protética.

Na presente investigação, a substituição da prótese (17,4%) deveu-se principalmente ao desgaste dos dentes acrílicos e à consequente diminuição da dimensão vertical da oclusão, assim como a questões estéticas.

Sempre que houve alteração do sistema retentivo (7,2%), a barra foi substituída por pilares *Locator*<sup>®</sup>, devido a complicações biológicas dos tecidos peri-implantares, ou à perda ou fratura de componentes protéticos maxilares.

Por último, a fratura da infraestrutura ocorreu apenas em duas sobredentaduras maxilares (2,9%), ambas com sistema barra sem extensão distal. Segundo Waddell e colaboradores, a fratura de pilares independentes parece ser menos frequente que a fratura de barras metálicas, e entre estas as barras em U parecem resistir mais do que as barras Dolder, com ou sem extensão distal.<sup>(336)</sup>

O número total de consultas e a taxa anual de consultas podem ser formas indiretas de expressar o investimento de tempo e custos de manutenção de uma reabilitação com sobredentadura implanto-suportada. No presente estudo estavam disponíveis registos de todas as consultas realizadas desde a colocação da prótese no ficheiro clínico de 37 participantes, portadores de 43 sobredentaduras implanto-suportadas. Um maior número de consultas motivadas pela sobredentadura estava associado a um período de tempo em função mais longo e ao sistema barra-clipe. Apesar da média do número de consultas por ano ser ligeiramente superior com o sistema barra do que com o sistema bola, é de salientar que existem *outliers* que podem enviesar os resultados (Figura III.24).

No entanto, possivelmente devido às alterações do sistema retentivo efetuadas (de barra para *Locator*<sup>®</sup>), o número médio de consultas anuais foi apenas ligeiramente superior com o sistema barra (média=2,55) comparativamente com o sistema bola (média=2,22). Então, para além do investimento inicial ser superior, o sistema barra com dois ou mais implantes



parece acarretar maiores custos de manutenção que os pilares independentes. Pelo contrário, Rentch-Kollar e seus colaboradores,<sup>(18)</sup> num estudo longitudinal a 10 anos, apresentaram taxas médias anuais de consultas com o médico dentista de  $2,4 \pm 0,88$  para o grupo barra e  $2,55 \pm 0,95$  para o grupo bola, também sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Contudo, relativamente à taxa de manutenção protética anual, concluíram que é necessária maior manutenção protética nas sobredentaduras com sistemas implantares independentes.<sup>(18)</sup>

#### **4.4. Avaliação oclusal**

A avaliação oclusal que realizámos contemplou um conjunto de fatores que consideramos hipoteticamente relevantes para a reabilitação com implantes dentários, na tentativa de encontrar significância estatística em algum dos fatores (Quadro III.20).

Todos os indivíduos apresentavam classe I (relação intermaxilar sagital) e nenhum apresentava mordida cruzada, mordida aberta, bruxismo ou interferências oclusais evidentes. Verificaram-se apenas 4 casos de mobilidade dentária e 2 de facetas de desgaste dentário. Para além disso, todos os casos apresentavam uma oclusão correta (13,8%; n=8) ou regular (86,2%; n=50). A mastigação foi referida como bilateral por 86,2% da amostra.

Todos os indivíduos apresentavam desdentação parcial ou total em ambos os maxilares. A desdentação completa da maxila e da mandíbula correspondia a 63,8% e 56,9% dos casos, respetivamente.

Os resultados relativos à classificação de *Eichner* permitem-nos verificar que 77% dos casos não apresentava contactos oclusais maxilares/mandibulares em “pilares fixos” (dentes naturais, prótese fixa sobre dentes ou prótese fixa sobre implantes); ou se apresenta contactos, esses eram parciais. Estes resultados não nos surpreendem, pois a maioria dos indivíduos apresentava grande perda dentária e as sobredentaduras são próteses removíveis implantares muito usadas em situações de desdentação total ou quase total.

É de realçar o valor encontrado para a desdentação maxilar, pois a desdentação total maxilar foi significativamente associada à complicação

biológica. Uma vez que possuía um valor *p* estatisticamente significativo associado à estatística de *Wald* na regressão logística univariada ( $p=0,041$ ), constituiu uma variável candidata a incluir na construção do modelo de previsão de sucesso ou complicação de reabilitações orais com implantes dentários (Quadro III.36). Foi incluída no modelo final com *odds ratio* de 7,047 (*Wald*=1,857; *gl*=1;  $p=0,173$ ).

Parece-nos importante referir que na literatura consultada a nível internacional, sobre pacientes reabilitados com implantes dentários e genotipagem de polimorfismos para a interleucina-1<sup>(167, 186, 201, 216, 233-238, 271, 274)</sup> não encontramos trabalhos que referissem aspetos relacionados com a oclusão dos indivíduos participantes.

No estudo de Laine e seus colaboradores, apenas se refere que 58 dos indivíduos incluídos eram desdentados e 62 eram dentados<sup>(167)</sup> mas nenhuma associação com o polimorfismo *IL1RN* foi referida. No estudo realizado por Gruica, os indivíduos foram reabilitados com coroas unitárias ou pontes fixas pouco extensas, o que sugere que os indivíduos eram desdentados parciais.<sup>(216)</sup>

Pela influência comprovada dos fatores biomecânicos no sucesso da reabilitação oral implantar,<sup>(10, 337)</sup> e para avaliação oclusal da reabilitação, estes parâmetros foram considerados importantes aquando da elaboração da Ficha de Recolha de dados. Considerou-se que todas as reabilitações eram estáveis do ponto de vista oclusal e demonstrou-se que a ausência dentária no maxilar superior tinha influência na possibilidade de complicação biológica peri-implantar na nossa amostra de indivíduos reabilitados com sobredentaduras.

## **5. Caracterização cirúrgica e pós-cirúrgica**

A maioria dos indivíduos da nossa amostra realizou cirurgia simples ( $n=45$ ; 77,6%) para colocação dos implantes de suporte da sobredentadura. Os restantes 22,4% ( $n=13$ ) realizaram cirurgia com enxerto ósseo e/ou biomateriais (Figura 16), apenas em localizações específicas e não em redor de todos os implantes inseridos.

A investigação de Vaz, *et al.*,<sup>(272)</sup> realizada em pacientes reabilitados com implantes dentários que suportavam diferentes tipos de prótese, incluiu menos casos de cirurgia simples (67,15%) e mais casos de regeneração óssea com recurso a enxertos ósseos (18,7%+14,2%). No nosso estudo, os indivíduos foram apenas agrupados em duas classes, não sendo considerado o grupo com associação dos dois tipos de cirurgia, tal como reportado no trabalho de Vaz.

Apesar do número de indivíduos que apresentaram complicações biológicas ser inferior no grupo que realizou cirurgia simples (48,9%) do que no grupo que realizou cirurgia com enxerto ósseo e/ou biomateriais, não se encontrou associação significativa entre o tipo de cirurgia e o resultado da reabilitação. Na estatística de *Wald*, o valor de *p* voltou a não ser significativo para a variável “tec\_implantar” (Quadro III.36) e, por isso, este parâmetro não foi incluído no modelo de regressão logística elaborado.

Considerando a perda de implantes em particular, não foram encontradas associações significativas com a técnica implantar. No entanto, evidenciou-se que as perdas de implantes ocorreram mais frequentemente em casos de cirurgia com enxerto e/ou biomateriais.

A globalidade das investigações que procurou a associação de um genótipo da interleucina-1 e as complicações dos implantes dentários não classificou os indivíduos de acordo com o tipo de cirurgia.<sup>(167,186, 201, 216, 233-235, 238, 271, 274)</sup> Alguns destes estudos procuraram até excluir da amostra técnicas cirúrgicas distintas<sup>(216, 237)</sup> ou o recurso a procedimentos de regeneração óssea.<sup>(233, 236, 237)</sup>

Se o grupo de investigação liderado por Shimpuku descreveu claramente o protocolo cirúrgico utilizado (técnica cirúrgica convencional com carga diferida) e não incluiu pacientes com enxertos ósseos ou de biomateriais.<sup>(237)</sup> A exclusão destes pacientes dever-se-á ao facto do estudo ter como objetivo a avaliação de parâmetros que podem ser potencialmente influenciados pelo recurso a regeneração óssea, como a perda precoce de implantes dentários e a perda precoce de osso marginal em redor de implantes dentários.

Nos trabalhos de Gruica, Janson e Laine definiu-se como critério de inclusão a utilização de um só protocolo cirúrgico (técnica cirúrgica - não submergida) e não foram esclarecedores quanto ao recurso a enxertos.<sup>(167, 216, 235)</sup> Acreditamos que, nas investigações que adotaram esse critério, os autores não tinham

intenção de procurar associação estatística entre o tipo de cirurgia e o sucesso ou insucesso dos implantes e, por isso, o critério estaria corretamente inserido nos objetivos traçados. Por seu lado, os autores fornecem dados valiosos quanto à associação dos polimorfismos com a perda precoce de implantes dentários, com a perda óssea marginal e com o prognóstico dos implantes.

### **5.1. Técnica implantar e comportamento pós-cirúrgico**

Dos resultados relativos à técnica implantar e ao comportamento pós-cirúrgico aplicados aos indivíduos incluídos no nosso estudo, concluímos que foi sempre usada uma prótese removível (parcial ou total) no período de osteointegração, colocada sobre a mucosa ou sobre os parafusos de cicatrização de acordo com o recurso a implantes submergidos (77,6%) ou a implantes não submergidos (22,4%), respetivamente (Quadro III.21). Os resultados permitem-nos ainda verificar que quando a prótese removível temporária foi colocada sobre os parafusos de cicatrização, verificaram-se mais casos de complicação biológica do que de sucesso e, pelo contrário, nos casos em que a prótese removível temporária foi colocada sobre a mucosa, ocorreram tantos casos de sucesso como de complicação biológica.

No entanto, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a técnica implantar e as complicações biológicas em geral ou em particular, talvez devido ao reduzido número de pacientes com carga aplicada diretamente aos parafusos de cicatrização. A carga aplicada aos implantes foi sempre diferida (sem carga imediata ou precoce), tal como no estudo de Jansson.<sup>(235)</sup>

No estudo efetuado em população portuguesa reabilitada com implantes dentários<sup>(326)</sup> o comportamento pós-cirúrgico foi avaliado de forma semelhante. Foram reportados muitos pacientes que não usavam qualquer prótese no período de temporização e, cerca de 42 indivíduos (27,1%) usaram prótese removível sobre a mucosa, dos quais 32,5% eram insucessos e 67,5% eram sucessos. Nesse trabalho, durante o período pós-cirúrgico, o número de indivíduos que usaram prótese removível sobre a mucosa foi semelhante ao observado na nossa amostra (45) e a distribuição de casos de sucesso vs complicação foi mais

equitativa no nosso estudo. Estas diferenças poderão ser explicadas pela restauração definitiva ser maioritariamente fixa naquela investigação e sempre removível na nossa, pelo uso de uma prótese removível convencional previamente à colocação dos implantes ocorrer na maioria dos indivíduos da nossa amostra, ou mesmo pela localização dos implantes.

Como referido para o tipo de cirurgia, a generalidade dos estudos genotípicos para polimorfismos da interleucina-1 em pacientes implantados não apresentaram dados referentes ao comportamento pós-cirúrgico das amostras estudadas.<sup>(167, 186, 201, 233, 234, 238, 271, 274)</sup> Tal como suprarreferido, outras investigações semelhantes selecionaram sempre o mesmo protocolo cirúrgico<sup>(235)</sup> e, ao mesmo tempo, ou não referiram o comportamento pós-cirúrgico<sup>(236)</sup> ou optaram por efetuar um protocolo pós-cirúrgico igual para todos os indivíduos da amostra.<sup>(216, 237)</sup>

Numa subamostra de 22 pacientes reabilitados com implantes que fizeram o teste de pesquisa de polimorfismos para a interleucina-1, o grupo de investigação usou sempre o mesmo protocolo cirúrgico e com carga diferida dos implantes após 3 a 6 meses,<sup>(235)</sup> mas não esclarece se os indivíduos estiveram sem prótese ou se usaram uma prótese removível sobre implantes durante o período pós-cirúrgico. Assim, não é possível fazer comparações com a nossa investigação, em que a carga aplicada aos implantes também foi sempre diferida (sem carga imediata ou precoce), seja por técnica submergida ou não submergida.

O grupo de investigação liderado por Shimpuku optou por efetuar o mesmo protocolo cirúrgico e pós-cirúrgico para avaliar a perda óssea marginal na segunda fase cirúrgica. Todos os pacientes estiveram sem prótese durante o período pós-operatório de duas semanas e de seguida colocaram próteses removíveis sobre os implantes submergidos.<sup>(237)</sup> Por ser um parâmetro não avaliado no nosso estudo, esta investigação também não nos permite fazer comparações no que respeita ao comportamento pós-cirúrgico.

No estudo de Gruica, todos os implantes foram colocados por técnica não submergida, para suporte de coroas unitárias e próteses parciais fixas de pequena extensão.<sup>(216)</sup> Contudo, também não foi esclarecida qual a restauração temporária usada nem o protocolo de carga preconizado.

## 6. Análise genotípica – polimorfismos da interleucina-1

Os polimorfismos genéticos da interleucina-1 têm vindo a ser estudados como fator genético do hospedeiro que poderá intervir no processo inflamatório crónico, tanto da doença periodontal como da doença peri-implantar.

Na nossa amostra, composta por 58 indivíduos reabilitados com sobredentaduras implanto-suportadas, foi calculada a prevalência dos alelos 1(C) e 2(T) na posição -889 do gene *IL1A*, dos alelos 1(C) e 2(T) na posição +3953 do gene *IL1B* dos alelos 1, 2, 3, 4 e 5 no intrão 2 do gene *IL1RN* VNTR, e do genótipo composto da interleucina-1 (*IL1A*-889; *IL1B*+3953) (Quadros III.22 e III.23). Reiteramos que para todos os genes estudados (*IL1A*, *IL1B* e *IL1RN*), o alelo 2 é o alelo considerado de risco na literatura científica revista, e traduz a existência de um polimorfismo genético específico. Este pode ocorrer em heterozigotia ou em homozigotia.

### 6.1. Prevalência do genótipo da interleucina-1

O nosso estudo, realizado numa população caucasiana portuguesa reabilitada com implantes dentários, encontrou uma prevalência de 31,0% do genótipo composto positivo ou de risco (deteção combinada de pelo menos uma cópia do alelo 2 dos genes *IL1A*-889 e *IL1B*+3953) e uma prevalência de 69,0% para o genótipo negativo.

Tal como a maioria das investigações,<sup>(216, 232, 234-237, 271)</sup> apenas referimos as prevalências dos genótipos positivo e negativo, e não discriminamos os vários tipos de combinações genotípicas passíveis de serem encontradas. Portanto, não apresentamos dados quanto ao tipo de genótipo negativo mais prevalente, ao contrário da investigação de Vaz e seus colaboradores.<sup>(272)</sup>

Nos Quadros IV.1 e IV.2 apresentam-se as características das populações observadas e a prevalência do genótipo da interleucina-1 nos estudos concordantes e discordantes com a nossa investigação.

Quadro IV.1 – Estudos de prevalência do genótipo positivo da interleucina-1 concordantes com a nossa investigação.

Estudos concordantes	População	Prevalência do genótipo IL1 (%)
Kornman <i>et al.</i> 1997b	população mundial geral	30
Etienne <i>et al.</i> 2000	pacientes franceses, não tratados do ponto de vista periodontal	36
Lang <i>et al.</i> 2000	população suíça, em fase de manutenção periodontal	35,3
Cullinan <i>et al.</i> 2001	população australiana, amostra geral de pacientes adultos	38,9
Thomson <i>et al.</i> 2001	pacientes da Nova-Zelândia de população em geral	34,8
Vaz <i>et al.</i> 2012	população portuguesa de indivíduos reabilitados com implantes dentários	33,5
Wilson & Nunn 1999	indivíduos reabilitados com implantes dentários	32,3
Campos <i>et al.</i> 2005	indivíduos reabilitados com implantes dentários	29,0
Feloutzis <i>et al.</i> 2003	população suíça de indivíduos reabilitados com implantes dentários	31,1
Gruica <i>et al.</i> 2004	população do Norte da Europa, reabilitados com implantes dentários	36

O resultado referente à prevalência do genótipo positivo presente na nossa investigação é concordante com os valores de prevalência do genótipo positivo da interleucina-1, de cerca de 30%, descritos por Kornman para a população mundial em geral.<sup>(232)</sup> Está também de acordo com a generalidade das restantes publicações existentes sobre a prevalência do genótipo positivo da interleucina-1 para diversas amostras mundiais, as quais referiram um valor entre 30 a 40%.<sup>(289-292)</sup>

Os nossos resultados são ainda considerados concordantes com os de outros autores que pesquisaram a presença do genótipo da interleucina-1 em populações reabilitadas com implantes dentários.<sup>(201, 216, 233, 234, 272)</sup>

Vaz e seus colaboradores, num estudo também realizado em população portuguesa caucasiana composta por 155 indivíduos, reportaram uma prevalência de 33,5% do genótipo positivo da interleucina-1,<sup>(272)</sup> valor concordante com o encontrado na nossa amostra portuguesa caucasiana composta por 58 indivíduos.

Na investigação de Wilson & Nunn, na qual se pesquisou a relação do genótipo da interleucina-1 e a perda precoce de implantes, foi reportado que 20

dos 62 indivíduos possuíam genótipo positivo, o que corresponde a 32,3% da amostra.<sup>(201)</sup> Este valor percentual é concordante com o encontrado no nosso estudo, mas estes investigadores não revelaram especificamente quais os genes estudados.

Campos e seus colegas, num estudo de dimensão semelhante à nossa, que incluiu 62 indivíduos, a prevalência do genótipo composto foi de 29%.<sup>(233)</sup> Embora se refira à população brasileira, com diferentes etnias, a prevalência é semelhante à encontrada na nossa população.

O estudo liderado por Feloutzis encontrou, na sua amostra composta só por indivíduos caucasianos reabilitados com implantes dentários, 31,1% de pacientes com haplótipo positivo e 59,9% dos indivíduos com haplótipo negativo, resultados de prevalência que concordam com os nossos.<sup>(234)</sup>

A investigação de Gruica e colaboradores apresentou também um valor de prevalência do haplótipo positivo da interleucina-1 concordante com o do nosso trabalho, de 36%, numa amostra só de pacientes caucasianos suíços igualmente reabilitados com implantes dentários.<sup>(216)</sup>

Quadro IV.2 – Estudos de prevalência do genótipo positivo da interleucina-1 discordantes com a nossa investigação.

Estudos discordantes	População	Prevalência do genótipo IL1 (%)
Cafesse, <i>et al.</i> 2002-b,c	pacientes mexicanos em manutenção periodontal de uma clínica privada	26%
Arregui, <i>et al.</i> 2000	pacientes de controlo da consulta de periodontologia em clínica privada em Espanha	43%
Armitage, <i>et al.</i> 2000	população chino-americana	2,3%
Anusaksathien, <i>et al.</i> 2003	população chinesa, vigiada do ponto de vista periodontal	1,6%
Walker, <i>et al.</i> 2000	pacientes afro-americanos	14%
Lachmann, <i>et al.</i> 2007a	29 pacientes reabilitados com implantes dentários	48,3%
Jansson, <i>et al.</i> 2005	22 pacientes com perda de implantes	22%



Os resultados apresentados por outros autores, que referiram valores do genótipo positivo superiores a 40% ou inferiores a 30% foram considerados discordantes.<sup>(261, 286-288, 292, 293, 295, 297)</sup> Os valores mais reduzidos de prevalência do genótipo positivo da interleucina-1, publicados nas diversas populações levaram alguns autores a selecionar previamente os indivíduos a incluir na amostra pela etnia. Em outras investigações, a seleção dos pacientes foi efetuada pela etnia caucasiana ou então tomando como critério de exclusão a presença de indivíduos chineses, chino-americanos e afro-americanos.<sup>(167, 216, 271, 338, 339)</sup>

Lachmann e seus colegas divulgaram que, dos 29 indivíduos estudados, 14 apresentavam genótipo positivo (48,3%) e 15 genótipo negativo.<sup>(186)</sup> Esta percentagem é elevada e poderá ser explicada pela reduzida dimensão da amostra e diferente desenho do estudo.

No estudo de Jansson, a prevalência do genótipo positivo da interleucina-1 foi de 27,3%, no entanto o valor não poder ser comparado com o nosso, sendo que apenas foram testados os 22 pacientes com perda de implantes e não no conjunto da população.<sup>(235)</sup>

O trabalho de Shimpuku, estudou os polimorfismos da IL1A e da IL1B, mas não reportou dados de prevalência do genótipo composto da interleucina-1.<sup>(237)</sup>

Os estudos de Rogers<sup>(271)</sup> e Laine<sup>(167)</sup> e Sakellari,<sup>(293)</sup> apesar de pesquisarem o genótipo composto da interleucina-1 em populações com implantes dentários, não revelaram a prevalência dessa característica genética na totalidade das amostras, mas apenas nos diferentes grupos considerados.

## **6.2. Prevalência dos alelos dos genes *IL1A*-889 e *IL1B*+3953**

Da prevalência específica de cada um dos alelos dos genes *IL1A* e *IL1B* encontrada no nosso estudo (Figura III.26), salientam-se os seguintes aspetos: o alelo mais prevalente na amostra foi o alelo 1 do gene *IL1B* (94,8%), seguindo-se o alelo 1 do gene *IL1A* (93,1%) e os menos prevalentes foram o alelo 2 do gene *IL1A* e o alelo 2 do gene *IL1B* com valores de prevalência coincidentes (39,7%). Estes dados dão-nos a indicação que eram poucos os casos de verdadeiros genótipos positivos, em que se incluem apenas as situações em que o alelo 2 é

detetado em homozigotia em ambas as posições estudadas para os genes *IL1A* e *IL1B*. No nosso estudo também foram considerados positivos os casos em que, numa ou nas duas posições estudadas, o alelo 2 era detetado em heterozigotia.

Vaz e seus colaboradores,<sup>(272)</sup> que também estudaram uma população portuguesa caucasiana, apresentaram valores de prevalência diferentes dos nossos: 62,6% e 54,8% para o alelo 1 dos genes *IL1A* e *IL1B*, respectivamente; 44,2% para o alelo 2 do gene *IL1A*; e 37,40% para o alelo 2 do gene *IL1B*. Estas diferenças poderão ser explicadas pelo número superior de indivíduos observados nesse estudo.

A generalidade dos estudos de genotipagem da interleucina-1 e reabilitação com implantes dentários ou não apresentam valores de prevalência dos alelos na amostra e só referem o genótipo,<sup>(216, 234)</sup> ou apresentam as amostras populacionais de dimensão e distribuição dos grupos de sucesso e complicação de forma diferente da nossa.<sup>(167, 186, 201, 234-237, 271)</sup> Por estes motivos, é nossa convicção não ser correto efetuar comparações entre os mesmos.

### **6.3. Prevalência dos alelos e dos genótipos *IL1RN***

Nesta amostra caucasiana portuguesa portadora de sobredentaduras implanto-suportadas, a prevalência dos alelos do gene *IL1RN* foi 58,6% para o alelo 5, 48,3% para o alelo 4, e 10,3% o alelo 3. Salientamos que os alelos 1 e 2 não foram detetados na nossa investigação (Quadro III.22). Assim, na nossa amostra foram detetados apenas os seguintes genótipos *IL1RN*: alelo3/alelo3, alelo3/alelo4, alelo4/alelo4, alelo4/alelo5 e alelo5/alelo5. Entre estes genótipos, os mais frequentes foram alelo5/alelo5 (46,6%) e alelo4/alelo4 (31,0%).

Os nossos resultados de prevalência dos alelos *IL1RN* não são semelhantes àqueles apresentados em outros estudos realizados em populações reabilitados com implantes dentários.<sup>(167, 233, 238)</sup>

No estudo realizado por Campos, *et al.*,<sup>(233)</sup> os alelos mais frequentes foram os alelos 1 e 2. A frequência do alelo 4 foi de 1,4% no grupo controle (pacientes brasileiros com implantes bem-sucedidos) e 1,7% no grupo teste (pacientes brasileiros com implantes que falharam).<sup>(233)</sup> A diferença entre estes resultados e

os apresentados neste trabalho provavelmente reflete a miscigenação da população brasileira em comparação com a população portuguesa, mais homogênea em termos de etnia.

No trabalho de Laine, *et al.*,<sup>(167)</sup> o alelo 2 apresentou uma frequência de 34,8% no grupo caso (pacientes com peri-implantite) e de 21,9% no grupo controle (pacientes sem sinais de doença peri-implantar).<sup>(167)</sup> Essa pesquisa foi conduzida para avaliar o papel do alelo 2 na peri-implantite e não menciona as frequências individuais dos outros quatro alelos do gene *IL1RN*. Também, o desenho do estudo (grupos caso e controle) e amostra (indivíduos caucasianos do Norte da Europa) foram diferentes dos apresentados no nosso trabalho, o que provavelmente justifica os resultados de cada investigação.

Os resultados obtidos por Montes, *et al.*,<sup>(238)</sup> não podem ser comparados com os nossos, porque esse estudo avaliou a frequência de um alelo "X" (que incluía a presença dos alelos 1, 3, 4 ou 5) e do alelo 2 no gene *IL1RN*. Portanto, o alelo "X" foi o mais frequente, presente em 75% dos casos do grupo controle (pacientes sem perdas múltiplas de implantes) e em 61% dos casos do grupo teste (pacientes com múltiplas perdas de implantes dentários).<sup>(238)</sup>

No estudo de Bessler, *et al.*,<sup>(340)</sup> o alelo 1 foi mais prevalente em mulheres e o alelo 2 nos homens. Esta diferença também foi expressa por uma maior incidência da combinação genótipo alelo1/alelo1 nos homens em comparação com as mulheres. Estes resultados são diferentes dos nossos, provavelmente, devido à característica genética, o tamanho da amostra e à distribuição por sexo. Nesse estudo, 319 indivíduos saudáveis tiveram duas origens judaicas (45,8% *Asquenazi Jews* de ascendência europeia, 48,9% *Sepharadi Jews*) e a distribuição por sexo foi equilibrada (156 mulheres, 163 homens).<sup>(340)</sup> Na nossa investigação, todos os pacientes eram caucasianos, com mais mulheres (75,9%) do que homens (24,1%) e talvez isso possa explicar que não tenham sido encontradas diferenças na prevalência dos alelos *IL1RN*, no que respeita ao gênero.

## 7. Complicações biológicas peri-implantares e composição genotípica da interleucina-1

Da totalidade de indivíduos observados no nosso estudo verificamos que, avaliando o resultado obtido – sucesso ou complicação –, o genótipo positivo da interleucina-1 (presença combinada do alelo 2 nos genes *IL1A* e *IL1B*) se encontrou mais associado à complicação e o genótipo negativo, por sua vez, esteve tendencialmente mais relacionado com casos de sucesso da reabilitação oral com implantes dentários (Quadro III.24). Quando efetuamos a análise univariada (Quadro III.36) encontramos valores prova estatisticamente significativos, associados à estatística de *Wald*, para o genótipo da interleucina-1 ( $p=0,025$ ) e por isso esta foi uma das variáveis candidatas a integrar o modelo de regressão logística. Após o equilíbrio do modelo, no conjunto das restantes variáveis, o genótipo da interleucina-1 acabou por não ser incluído no modelo final.

Estes resultados referentes ao genótipo são discordantes com os dos trabalhos de Wilson & Nunn, Rogers, Gruica e Vaz,<sup>(167, 201, 216, 235, 271, 272)</sup> seja pela dimensão da amostra ou pelas diferenças na divisão dos indivíduos em grupos.

Atualmente não existe evidência para suportar ou refutar uma associação entre o genótipo da interleucina-1 e o desenvolvimento de complicações biológicas peri-implantares. Torna-se complexo comparar e analisar a literatura disponível por existir uma grande diversidade de definições para a falha de implante e doença peri-implantar, como também uma grande variação nos desenhos dos estudos e sistemas de implantes utilizados.

Quando efetuamos a distribuição do resultado, sucesso ou complicação da reabilitação com implantes dentários, com o tipo de alelo presente, verificamos que a complicação se encontrou mais associada à presença do alelo 2 do gene *IL1B*+3953. De facto, na análise univariada, encontrou-se valor prova estatisticamente significativo apenas para o alelo 2 do gene *IL1B* ( $p=0,023$ ). Esta variável integrou o nosso modelo final de regressão logística com um *odds ratio* de 25,491 (Quadro III.37).

Pelo contrário, não se verificou nenhuma associação estatisticamente

significativa para a distribuição da variável teste (complicações biológicas) e os alelos 1 e 2 do gene *IL1A* e o alelo 1 do gene *IL1B*.

De forma semelhante, outros autores verificaram que o polimorfismo do gene *IL1B* parece ser mais importante que o do *IL1A* na associação com a doença periodontal.<sup>(271, 277)</sup>

No nosso trabalho, as complicações biológicas englobaram diversas condições, tais como perda de implantes, peri-implantite e mucosite, mobilidade, dor, supuração e fístula. Isto é, complicação é o oposto de sucesso, segundo os mais recentes critérios de diagnóstico implantar. Quando estudadas separadamente, não se encontraram associações estatisticamente significativas com o genótipo da interleucina-1, o alelo 2 do gene *IL1A* e o alelo 2 do gene *IL1B*.

No que respeita aos valores dos alelos presentes no sucesso ou complicação da nossa amostra, não podemos estabelecer comparações com outros estudos, na medida em que o desenho do estudo, a dimensão da amostra e os próprios critérios de insucesso tornam cada investigação diferente da outra.

Na tentativa de explicar os valores estatisticamente não significativos encontrados, é nossa convicção que estes valores apresentados estão dependentes do número de indivíduos presentes no estudo e nos grupos sucesso e complicação. Se eventualmente a amostragem total (principalmente de sucessos) fosse um pouco superior, talvez estes valores fossem convertidos em estatisticamente significativos.

Tanto o genótipo positivo como o alelo 2 do gene *IL1B* possuíam uma tendência para a complicação biológica, e por isso, se incluídos no modelo poderiam ter um poder discriminante superior para o sucesso ou complicação da reabilitação com sobredentaduras implanto-suportadas.

Os nossos resultados são de certa forma concordantes com alguns autores e discordantes com outros.

As falhas tardias de implantes têm sido associadas a alterações genéticas como os polimorfismos da interleucina-1 (*IL1A*-889, *IL1B*+3954 e *IL1RN*), analisados isoladamente ou em combinação. Embora não pesquisado na nossa investigação, um outro polimorfismo da *IL1B*, na posição -511, foi associado com a perda óssea marginal ao redor dos implantes dentários.<sup>(236, 237)</sup> Contudo é

importante salientar que esta perda óssea peri-implantar referida é do tipo precoce, ou seja, é anterior à colocação dos implantes em função e não deve ser confundida com a que foi avaliada no nosso trabalho.

A perda óssea peri-implantar que ocorre após a conexão implantar (tardia), muitas vezes chamada peri-implantite, foi estudada por diversos autores e pode estar relacionada com os polimorfismos *IL1A-889* e *IL1B+3954*.<sup>(167, 201, 216, 232, 234, 271)</sup>

Alguns autores pesquisaram também uma associação entre os mesmos polimorfismos e a perda de implantes mas, tal como ocorreu nesta investigação, não foi considerada significativa.<sup>(201, 271)</sup> Este facto poderá ser explicado pela menor dimensão das amostras.

Foi também apontado em diversos estudos de *cohort* um efeito sinérgico entre o tabaco e o polimorfismo da interleucina-1 no risco aumentado de perda óssea peri-implantar<sup>(216, 234, 235)</sup> e de perda do implante.<sup>(201, 216)</sup> No nosso estudo, apesar do tabaco não ter sido considerado um critério de exclusão, a percentagem de fumadores foi bastante reduzida e por isso este fator não foi considerado para integrar o modelo de regressão logística, juntamente com a composição alélica e genotípica da interleucina-1.

Sendo o tabaco considerado um fator de risco importante para a complicação implantar<sup>(192, 216, 234, 235)</sup> a sua ausência pode fazer sobressair a influência dos polimorfismos da interleucina-1, ao contrário do que ocorreu no estudo de Wilson & Nunn em que a sua presença poderá ter mascarado a influência genética na perda precoce de implantes mais frequentemente encontrada.<sup>(173, 201)</sup>

Num artigo de revisão da literatura, Huynh-Ba, *et al.*<sup>(270)</sup> concluíram que são necessárias mais pesquisas, embora considerem que a predisposição genética para a peri-implantite é um de vários componentes de risco para a doença. Segundo o mesmo autor, o polimorfismo da interleucina-1, por si só, provavelmente não pode ser considerado um fator de risco para a perda óssea peri-implantar.<sup>(270)</sup> Comparável à avaliação dos riscos relacionados com o paciente após o tratamento periodontal,<sup>(341)</sup> a predisposição geneticamente determinada para peri-implantite é apenas um dos vários componentes.<sup>(270)</sup> Também Hwang & Wang<sup>(278)</sup> afirmaram que as evidências disponíveis não são suficientes para fazer uma conexão entre a perda do implante e o genótipo

positivo da interleucina-1. No entanto, o genótipo positivo pode ser uma contraindicação relativa juntamente com outros fatores<sup>(278)</sup> e o resultado negativo do teste TGP (teste para detecção combinada dos polimorfismos nos genes *IL1A* e *IL1B*) não deve ser interpretado como indicador de baixo risco para o desenvolvimento de doença.<sup>(271)</sup>

Apesar de outros autores tomarem uma posição cética,<sup>(252)</sup> é nossa convicção que os resultados dos testes genéticos podem ser usados como indicadores de risco acrescido e devem indicar não apenas a composição genotípica combinada mas também a composição alélica de ambos os genes, *IL1A*-889 e *IL1B*+3954.

Estas conclusões parecem suportar os resultados da análise univariada, em que o genótipo composto da interleucina-1 e o alelo 2 do gene *IL1B* evidenciaram a sua influência, em conjunto com outros fatores, na suscetibilidade para a complicação biológica peri-implantar que ocorre após colocação dos implantes em carga.

Nesta investigação, não se verificou nenhuma associação significativa entre a composição alélica ou genotípica do *IL1RN* com o resultado (sucesso ou complicação biológica). No entanto, quando analisadas as complicações biológicas separadamente, verificou-se uma associação significativa ( $p=0,045$ ) entre o alelo 5 e a mucosite, sendo que entre os 34 indivíduos portadores do referido alelo, 23 não apresentavam aquela complicação (Quadro III.25). Para os restantes alelos presentes na amostra não há evidência suficiente para provar que estejam associados com alguma das complicações biológicas.

Os nossos resultados mostram ainda uma tendência para uma associação entre a mucosite e peri-implantite e a combinação de alelos 4/4 e 5/5, embora sem significado estatístico. Estes resultados são diferentes dos apresentados nos estudos já referidos que pesquisaram este mesmo polimorfismo em populações reabilitadas com implantes dentários,<sup>(167, 233, 238)</sup> provavelmente devido ao desenho do estudo, à dimensão e às características da amostra.

Torna-se assim evidente que são necessários mais estudos para se compreender o papel dos alelos 4 e 5, bem como das combinações de alelos do polimorfismo do gene *IL1RN*, sobre o desenvolvimento de complicações biológicas associadas a implantes dentários de suporte de sobredentaduras.

A investigação de Laine, em 2006,<sup>(167)</sup> falhou na detecção da associação entre peri-implante e os genótipos *IL1A* e *IL1B* separados ou combinados mas evidenciou uma associação com o polimorfismo do gene *IL1RN*. Encontrou uma associação entre o alelo R de *IL1RN* VNTR e a falha tardia de implante em função há pelo menos 2 meses. Confirmou também a associação entre os portadores do alelo 2 do gene *IL1RN* e peri-implantite com *odds ratio* de 3.

Esta alteração no gene do antagonista do recetor da interleucina-1 (*IL1RN*) provavelmente enfraquece o antagonista natural da interleucina-1 (IL1ra) e consequentemente, a interleucina-1 pode desdobrar livremente o seu efeito pró-inflamatório.<sup>(167)</sup> Se ambos os polimorfismos do gene ocorrem simultaneamente, a sobreprodução e diminuição da inibição da interleucina-1 são amplificadas para produzir um risco ainda maior de periodontite.<sup>(268)</sup>

Laine *et al.* descreveu assim uma influência considerável sobre a progressão da doença periodontal para esta alteração no gene do antagonista do recetor da interleucina-1, independente de outros fatores de risco, tais como a carga bacteriana ou o tabaco.<sup>(268)</sup> Estes dados contrastam com os de outros autores, que descrevem a carga bacteriana<sup>(114, 146, 149)</sup> e o fumo<sup>(216, 234)</sup> como principais fatores de risco para a peri-implantite.

## 8. Biofilme peri-implantar

Atualmente, é consensual na literatura que os tecidos peri-implantares e periodontais saudáveis estão associados a um biofilme com poucos cocos Gram-positivos e bastonetes e que as áreas de inflamação extensa abrigam grande número de bactérias anaeróbias Gram-negativas.<sup>(128)</sup> Algumas bactérias dos complexos amarelo, laranja e vermelho têm sido apontadas como as potenciais patógenos responsáveis pelo desenvolvimento da doença peri-implantar e da doença periodontal. Por esse facto, pela eventual associação com os polimorfismos da interleucina-1,<sup>(342)</sup> selecionaram-se as 4 espécies periodonto-patogénicas a pesquisar.

Na globalidade da nossa amostra, *B. forsythus* foi a bactéria mais



frequentemente identificada no fluido peri-implantar (51,7%, n=30), seguida de *P. gingivalis* detetada em 39,7% dos casos, *A. actinomycetemcomitans* em 29,3% dos casos e *F. nucleatum* em 22,4% dos casos.

O material biológico do fluido crevicular foi apenas recolhido do implante com situação menos desfavorável e a deteção da presença ou ausência de algumas das espécies pesquisadas acreditamos ser representativa dos restantes implantes de suporte da reabilitação. Esta convicção baseia-se nas pesquisas de Mombelli, *et al.*,<sup>(343)</sup> em 1990, que investigaram a microflora associada aos implantes, pilares de sobredentaduras em 18 pacientes desdentados. Neste estudo não se encontraram tendências significativas ao longo do tempo e, uma vez que as amostras recolhidas de locais diferentes do mesmo paciente eram similares, os autores concluíram que a independência bacteriana dos locais não podia ser assumida.<sup>(343)</sup>

Embora, na nossa amostra, não tenha sido detetada qualquer associação significativa entre as complicações biológicas e a presença ou ausência das bactérias periodonto-patogénicas (Quadro III.29), destacou-se que *F. nucleatum* foi a bactéria menos frequentemente detetada em caso de peri-implantite e mucosite peri-implantar, comparativamente com os casos de sucesso. A ausência daquela bactéria parece estar associada aos casos de complicação biológica.

Quando incluída na análise de regressão logística, em conjunto com outras variáveis já referidas, *F. nucleatum* tem uma influência levemente protetora na possibilidade de complicação biológica. Na nossa amostra de pacientes reabilitados com sobredentaduras, a sua presença diminui a possibilidade de complicação biológica, ou seja, a presença deste microrganismo contribui cerca 45 vezes para o não aparecimento de complicação quando comparado com a sua ausência ( $odds=1/0,022=45,45$ ).

O nosso resultado poderá explicado pelas características individuais da amostra, pela reabilitação estudada e pelo método qualitativo utilizado (presente/ausente).

Esta é uma bactéria muitas vezes detetada em situações de doença mas também em situações de saúde. A própria complexidade do biofilme pode condicionar a resposta dos tecidos peri-implantares, e a quantificação relativa de uma espécie num conjunto pode explicar a severidade das complicações

biológicas de natureza infecciosa. De fato, alguns autores também referiram que quando em conjunto, as bactérias atuam, num biofilme, de forma complexa e podem tornar-se adjuvantes a processos, que isoladamente ocorrem de forma oposta.<sup>(344-346)</sup>

O mecanismo protetor demonstrado pela *F. nucleatum* em conjunto com outras variáveis, deverá ser investigado em contexto clínico mais abrangente, com amostras maiores, tanto em situações de doença como em condições de saúde.

A distribuição de valores de profundidade de sondagem foi significativamente diferente entre os grupos de *A. actinomycetemcomitans* ( $p=0,040$ ), *P. gingivalis* ( $p=0,019$ ), ou seja, na presença das bactérias destas, o valor mediano de PS era significativamente superior, comparativamente com a ausência das mesmas bactérias. (Figura III.29). No caso de *B. forsythus*, a tendência verificada não tinha significado estatístico. Estes resultados vão de encontro aos reportados noutras investigações que concluem que as bactérias periodonto-patogénicas têm tendência a proliferar em condições anaeróbias com valores aumentados de profundidade de sondagem.<sup>(128, 154, 342)</sup>

A distribuição da mucosa queratinizada era significativamente diferente entre os grupos de *F. nucleatum* ( $p=0,036$ ), sendo superior na presença da bactéria. Este aspeto poderá justificar o papel protetor desta quando inserido no modelo, na medida em que, na nossa amostra, o *F. nucleatum* estava associado a locais com maior quantidade média de mucosa queratinizada, condição sugerida como possível condição favorável para o sucesso biológico dos implantes.<sup>(125, 327)</sup>

Apesar da presença bacteriana não ter sido avaliada em todos os implantes nem no sulco crevicular gengival dos dentes remanescentes, muitos estudos demonstram que a composição do biofilme peri-implantar pode ser condicionada pelo biofilme e pela condição periodontal dos dentes naturais, pela condição geral do indivíduo e pelos hábitos tabágicos e de higiene oral.<sup>(135, 150)</sup>

Com base na presença ou não de dentes naturais na cavidade oral, 60,3% ( $n=35$ ) dos indivíduos da nossa amostra eram desdentados parciais e 39,3% ( $n=23$ ) eram desdentados totais bimaxilares. No entanto, não se evidenciou qualquer associação significativa entre o grau de desdentação do indivíduo e a composição bacteriana do sulco peri-implantar, ou a composição alélica da

interleucina-1 (Quadro III.31).

Na nossa investigação, pesquisamos também possíveis relações entre as bactérias periodonto-patogénicas e alguns parâmetros recolhidos da história clínica (tabaco, vinho, diabetes), mas não se evidenciou qualquer associação significativa (Quadros III.30). A composição bacteriana do sulco peri-implantar também não foi associada à técnica implantar ou ao comportamento pós-cirúrgico (Quadro III.32).

Estes resultados poderão ser justificados pelas características da amostra (dimensão, hábitos presentes), pelas próprias bactérias estudadas e pelo método de recolha e análise utilizados neste trabalho.

## 9. Composição genotípica da interleucina-1 e biofilme

As bactérias anaeróbias do sulco peri-implantar libertam lipopolissacarídeos que estimulam a libertação de mediadores inflamatórios como a interleucina-1 por parte das células de defesa do hospedeiro. Uma vez que os indivíduos portadores do genótipo positivo da interleucina-1 apresentam uma resposta exacerbada ao desafio bacteriano no sulco gengival e implantar, a natureza das espécies afetadas pelo genótipo do hospedeiro despertou o interesse da equipa de investigação liderada por Socransky.<sup>(342)</sup>

Na nossa investigação, foram encontradas associações significativas entre o alelo 2 do gene *IL1A* e as bactérias *A. actinomycetemcomitans* ( $p=0,025$ ), *F. nucleatum* ( $p=0,007$ ) e *P. gingivalis* ( $p=0,022$ ), dado que quando o referido alelo estava presente, as bactérias tendiam a estar ausentes.

Associação significativa semelhante foi detetada entre o alelo 2 do gene *IL1B* e a *P. gingivalis* ( $p=0,022$ ), sendo que os portadores deste alelo tendiam a não ser portadores da bactéria. Pelo contrário, quando o alelo 2 do gene *IL1B* estava presente, havia uma maior predisposição para a prevalência de *B. forsythus*.

Na presença do genótipo positivo da interleucina-1, a prevalência das bactérias foi sempre inferior ou igual a 10,3% da totalidade da amostra. O genótipo positivo da interleucina-1 tendia a estar associado com a ausência de *F.*

*nucleatum* ( $p=0,025$ ) e *P. gingivalis* ( $p=0,025$ ).

Estes resultados são diferentes dos de Socransky,<sup>(342)</sup> obtidos de uma amostra de 108 indivíduos com e sem doença periodontal. Neste estudo foi detetado um maior número de agentes patogénicos periodontais específicos pertencentes aos complexos laranja e vermelho em bolsas mais profundas de pacientes com o genótipo composto positivo. A metodologia deste estudo incluía a contagem em percentagem relativa de mais de 40 espécies bacterianas, facto que torna impossível a comparação com os nossos resultados.

Relativamente à composição alélica do gene *IL1RN*, não foi encontrada qualquer associação estatisticamente significativa com as bactérias periodontopatogénicas testadas. O estudo do biofilme não foi reportado em nenhum trabalho de pesquisa do polimorfismo do intrão 2 do gene *IL1RN* realizado em pacientes reabilitados com implantes dentários.<sup>(167, 233, 238)</sup>

## 10. Modelo de regressão logística

Foi realizada a regressão logística univariada (Quadro III.36) e verificou-se que as variáveis que apresentavam um valor prova estatisticamente significativo, associado à significância estatística de *Wald*, foram as seguintes: média do índice de placa modificado, média da profundidade de sondagem, metal do implante visível, alelo 2 do gene *IL1B*, genótipo da interleucina-1, e desdentação maxilar.

Para além destas foram escolhidas as variáveis relativas às bactérias (*A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus*, *F. nucleatum* e *P. gingivalis*), e todas foram candidatas a incluir no modelo. Após a estabilização deste, por interação entre as variáveis, construiu-se um modelo de análise do resultado (sucesso ou complicação da reabilitação com sobredentaduras implanto-suportadas), com grande poder discriminante, avaliado pela análise da curva ROC.

Concluimos que o modelo final apresentado poderá auxiliar o Médico Dentista a estimar o tipo de resultado mais provável de sucesso ou complicação da reabilitação com próteses removíveis suportadas por implantes dentários (sobredentaduras).

CAPÍTULO V

**CONCLUSÕES**



A complicação biológica peri-implantar associada a reabilitação oral com implantes dentários engloba diversas apresentações clínicas. Pode afetar os tecidos moles e/ou o tecido ósseo em volta dos implantes de suporte da reabilitação oral, e diversos fatores foram apontados e/ou permanecem por esclarecer, enquanto indicadores de risco para o seu desenvolvimento.

A resposta inflamatória do hospedeiro tem sido responsabilizada pela progressão da doença peri-implantar e acredita-se que essa resposta seja controlada por genes específicos, os quais determinam uma resposta mais ou menos acentuada face ao desafio bacteriano no sulco peri-implantar.

Nos últimos anos, a investigação em genética tornou-se uma importante área da medicina e da biologia que sofreu um enorme crescimento, permitindo melhorias essenciais no diagnóstico, tratamento e prevenção de diferentes doenças ou patologias.

O presente trabalho de investigação pretende estudar uma possível relação entre os polimorfismos genéticos da interleucina-1, as bactérias periodonto-patogénicas, e as complicações biológicas peri-implantares associadas a reabilitações orais com sobredentaduras. Foi construído um modelo estatístico que permitiu calcular a possibilidade de desenvolver complicação biológica, que acerta na previsão do resultado em 95% dos casos. Este modelo poderá vir a constituir uma ferramenta que auxilie o médico dentista na avaliação do risco individual e na decisão de diagnóstico e tratamento do insucesso da reabilitação oral com sobredentaduras sobre implantes dentários.

De acordo com a revisão da literatura, os objetivos traçados e a metodologia adotada neste trabalho de investigação, as conclusões podem dividir-se em várias vertentes:

### **1. Relativas às complicações biológicas peri-implantares**

- 1.1. A prevalência das complicações biológicas na amostra de participantes (n=58) é de 55,2%.
- 1.2. A prevalência das diferentes apresentações clínicas das complicações biológicas é de 43,0% para a mucosite peri-implantar, 31,0% para a peri-implantite e 19,0% para a perda de implantes (15,5% para a perda precoce e 3,5 para a perda tardia).

### **2. Relativas às características da amostra**

- 2.1. A amostra final foi composta por 58 indivíduos, 44 mulheres (75,9%) e 14 homens (24,1%), com idade média de 68,8 anos, portadores de próteses removíveis implanto-suportadas.
- 2.2. O sexo, a idade, os hábitos tabágico e alcoólico, as doenças sistêmicas e a medicação não se encontram associados à complicação biológica.

### **3. Relativas às características da reabilitação protética**

- 3.1. Na amostra de sobredentaduras (n=69) verifica-se que as complicações protéticas foram frequentes, ocorrendo em 69,6% dos casos.
- 3.2. A substituição de retentores, a necessidade de reajustes ou rebasamentos e a hipertrofia gengival são as complicações protéticas mais frequentes.
- 3.3. A hipertrofia gengival tende a estar mais presente quando o sistema retentivo era barra.
- 3.4. A probabilidade de ocorrer complicação biológica é 3 vezes superior com o sistema barra comparativamente aos sistemas de pilares independentes.
- 3.5. A mucosite está significativamente associada às próteses totais, com *odds ratio* igual a 4.
- 3.6. O número de consultas por ano devido a manutenção protética está significativamente associado com o tempo em função, e o valor mediano do número total de consultas é significativamente maior com o sistema barra.



#### **4. Relativas aos fatores protéticos e oclusais**

- 4.1. A complicação biológica não está relacionada com a localização da reabilitação nem com a arcada antagonista.
- 4.2. A desdentação total maxilar encontra-se associada à presença de complicação biológica peri-implantar.

#### **5. Relativas aos parâmetros de avaliação implantar**

- 5.1. A profundidade de sondagem está associada à presença de complicações biológicas peri-implantares.
- 5.2. A hemorragia à sondagem encontra-se relacionada à presença de todas as complicações consideradas (eritema, supuração, mucosite, peri-implantite e perda de implantes).
- 5.3. O índice de placa está associado com o eritema e com a mucosite peri-implantar.

#### **6. Relativas aos polimorfismos dos genes *IL1A* e *IL1B***

- 6.1. A prevalência estimada do genótipo positivo da interleucina-1 na amostra é de 31,0%, com um IC a 95% de 19,5% a 69,0%.
- 6.2. A prevalência estimada do alelo 2 do gene *IL1A*-889 é de 39,7%, com um IC a 95% de 27,0% a 53,4%.
- 6.3. A prevalência estimada do alelo 2 do gene *IL1B*+3953 é de 39,7%, com um IC a 95% de 27,0% a 53,4%.
- 6.4. A presença do alelo 2 do gene *IL1B* e do genótipo positivo da interleucina-1 está associada à complicação biológica peri-implantar.

#### **7. Relativas à prevalência do polimorfismo VNTR no intrão 2 do gene *IL1RN***

- 7.1. Os alelos 1 e 2 não foram detetados na amostra.
- 7.2. O alelo 5 é o mais frequente apresentando uma prevalência estimada de 58,6%, com IC a 95% de 44,9%; 71,4%. Segue-se o alelo 4 (48,3%) e o alelo 3 (10,3%).

- 7.3. A estimativa pontual da prevalência para o genótipo 5/5 é de 46,6%, 31,0% para o genótipo 4/4 e 12,1% para o genótipo 4/5.
- 7.4. A ausência do alelo 1 do gene *IL1A* e a presença do alelo 5 do gene *IL1RN* favorece a mucosite.

## 8. Relativas ao biofilme peri-implantar

- 8.1. A presença das bactérias *A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus*, *P. gingivalis* e *F. nucleatum* não é determinante para a ocorrência de complicação e não está associada às diferentes apresentações clínicas da doença peri-implantar.
- 8.2. A ausência de *F. nucleatum* tende a estar associada à complicação biológica e, na análise multifatorial, evidenciou um efeito protetor relativamente à doença.

## 9. Relativas à associação entre as variáveis estudadas e o biofilme peri-implantar

- 9.1. A presença de *P. gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans* está significativamente associada a valores médios de profundidade de sondagem superiores.
- 9.2. A presença *F. nucleatum* está significativamente associada a valores médios superiores de quantidade de mucosa queratinizada.
- 9.3. A presença das bactérias não é influenciada pelo grau de desdentação, pela Diabetes, pelo consumo de tabaco e vinho, ou pela variáveis relativas à cirurgia implantar.
- 9.4. A composição da população microbiana peri-implantar é influenciada pela composição alélica e genotípica dos genes *IL1A* e *IL1B*.
  - 9.4.1. A presença do alelo 2 do gene *IL1A* está associada à ausência das espécies *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum* e *P. gingivalis*.
  - 9.4.2. A presença do alelo 2 do gene *IL1B* encontra-se associada à ausência da espécie *P. gingivalis* e à presença da espécie *B. Forsythus*.

9.4.3. A presença do genótipo positivo da interleucina-1 está associada à ausência das espécies *F. nucleatum* e *P. gingivalis*.

#### **10. Modelo de previsibilidade para a complicação biológica**

Na presença de determinados indicadores de risco, foi possível construir um modelo de previsão da complicação biológica peri-implantar associada a reabilitações orais com sobredentaduras que acerta na predição do resultado em 95%. O modelo final tem como variáveis a profundidade de sondagem, a exposição de metal do implante, o alelo 2 do gene *IL1B+3953*, a desdentação maxilar e a bactéria *F. nucleatum*.

A demonstração de uma associação genética não prova causalidade. Esta deve ser estudada e comprovada por experiências subsequentes que demonstrem a função alterada do gene e o verdadeiro impacto na doença.

Após a realização desta investigação é possível perceber que são escassos os estudos realizados em Portugal sobre os polimorfismos genéticos da interleucina-1 em pacientes reabilitados com implantes dentários e mais ainda em pacientes reabilitados com sobredentaduras implanto-suportadas.

Devido à significativa frequência de complicações biológicas neste tipo de reabilitação em particular e à sua importância no contexto médico-dentário, pensamos ter contribuído para o enriquecimento desta área do conhecimento científico, sempre com consciência que ainda há muito para investigar no domínio da reabilitação oral com implantes, da genética e da microbiologia.



## **BIBLIOGRAFIA**



---

## Bibliografia

1. Fiorelini J, Kao DWK, Wada K, Klokkevold PR. Peri-implant Anatomy, Biology and Function In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, editors. Carranza's Clinical Periodontology. 11 ed. St Louis: Elsevier Saunders; 2012. p. 626-34.
2. Brånemark PI. Capillary form and function. The microcirculation of granulation tissue. *Bibl Anat* 1965;7(1):9-28.
3. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci* 1998a;106(1):527-51.
4. Buser D, Mericske-Stern R, Bernard J, Behneke A, Behneke N, Hirt H, et al. Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clin Oral Implants Res* 1997;8(3):161-72.
5. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, PI B, Jemt T. Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J OralMaxillofac Implants* 1990;5(4):347-59.
6. Ormianer Z, Palti A. Retrospective clinical evaluation of tapered screw-vent implants: results after up to eight years of clinical function. *J Oral Implantol* 2008;34(3):150-60.
7. Gokcen-Rohlig B, Yaltirik M, Ozer S, Tuncer E, Evlioglu G. Survival and Success of ITI Implants and Prostheses: Retrospective Study of Cases with 5-Year Follow-Up. *Eur J Dent* 2009;3(1):42-9.
8. Mangano C, Mangano F, Piattelli A, Iezzi G, Mangano A, La Colla L. Prospective clinical evaluation of 1920 Morse taper connection implants: results after 4 years of functional loading. *Clin Oral Implants Res* 2009;20(3):254-61.
9. Misch CE, Perel ML, Wang HL, Sammartino G, Galindo-Moreno P, Trisi P, et al. Implant success, survival, and failure: the International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference. *Implant Dent* 2008;17(1):5-15.
10. Elian N, Klokkevold PR, Kim DG, Chang TL, Beumer J. Biomechanics, Treatment Planning, and Prosthetic Considerations. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, editors. Carranza's Clinical Periodontology. 11 ed. St Louis: Elsevier Saunders; 2012. p. 723-30.
11. Misch C. Rationale for Dental Implants. In: Misch C, editor. Contemporary Implant Dentistry. 3 ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2008. p. 52-66.
12. Feine JS, Carlsson GE, Awad MA, Chehade A, Duncan WJ, Gizani S, et al. The McGill consensus statement on overdentures. Mandibular two-implant overdentures as first choice standard of care for edentulous patients. *Gerodontology* 2002;19(1):3-4.
13. Thomason JM, Kelly SA, Bendkowski A, Ellis JS. Two implant retained overdentures--a review of the literature supporting the McGill and York consensus statements. *J Dent* 2012;40(1):22-34.

14. Roccuzzo M, Bonino F, Gaudioso L, Zwahlen M, Meijer HJ. What is the optimal number of implants for removable reconstructions? A systematic review on implant-supported overdentures. *Clin Oral Implants Res* 2012;23(Suppl 6):229-37.
15. Klemetti E. Is there a certain number of implants needed to retain an overdenture? *J Oral Rehabil* 2008;35(Suppl 1):80-4.
16. Naert I, Gitzani S, Vuysteke M, Van Steenberghe D. A 5-year prospective randomized clinical trial on the influence of splinted and unsplinted implants retaining a mandibular overdenture: prosthetic aspects and patient satisfaction. *J Oral Rehabil* 1999;26(3):195-202.
17. Heydecke G, Penrod JR, Takanashi Y, Lund JP, Feine JS, Thomason JM. Cost-effectiveness of mandibular two-implant overdentures and conventional dentures in the edentulous elderly. *J Dent Res* 2005;84(9):794-9.
18. Rentsch-Kollar A, Huber S, Mericske-Stern R. Mandibular implant overdentures followed for over 10 years: patient compliance and prosthetic maintenance. *Int J Prosthodont* 2010;23(2):91-8.
19. Henry PJ, Bower RC, Wall CD. Rehabilitation of the edentulous mandible with osseointegrated dental implants: 10 year follow-up. *Aust Dent J*. 1995;40(1):1-9.
20. Ambard AJ, Fanchiang JC, Mueninghoff L, Dasanayake AP. Cleansability of and patients' satisfaction with implant-retained overdentures: a retrospective comparison of two attachment methods. *J Am Dent Assoc*. 2002;133(9):1237-42.
21. The Academy of Prosthodontics. The Glossary of Prosthodontic Terms. *J Prosthet Dent* 2005;94(1):10-92.
22. Misch C. Prosthetic Options in Implant Dentistry. In: Misch C, editor. *Contemporary Implant Dentistry*. 3 ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2008. p. 92-104.
23. Sadowsky SJ. Mandibular implant-retained overdentures: a literature review. *J Prosthet Dent* 2001;86(5):468-73.
24. van Kampen F, Cune M, van der Bilt A, Bosman F. Retention and postinsertion maintenance of bar-clip, ball and magnet attachments in mandibular implant overdenture treatment: an in vivo comparison after 3 months of function. *Clin Oral Implants Res* 2003;14(6):720-6.
25. Zou D, Wu Y, Huang W, Wang F, Wang S, Zhang Z, et al. A 3-year prospective clinical study of telescopic crown, bar, and locator attachments for removable four implant-supported maxillary overdentures. *Int J Prosthodont* 2013a;26(6):566-73.
26. Kleis WK, Kämmerer PW, Hartmann S, Al-Nawas B, Wagner W. A comparison of three different attachment systems for mandibular two-implant overdentures: one-year report. *Clin Implant Dent Relat Res* 2010;12(3):209-18.
27. Bilhan H, Geckili O, Mumcu E, Bilmenoglu C. Maintenance requirements associated with mandibular implant overdentures: clinical results after first year of service. *J Oral Implantol*



---

2011;37(6):697-704.

28.Cakarar S, Can T, Yaltirik M, Keskin C. Complications associated with the ball, bar and Locator attachments for implant-supported overdentures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16(7):e953-9.

29.Mackie A, Lyons K, Thomson WM, Payne AG. Mandibular two-implant overdentures: three-year prosthodontic maintenance using the locator attachment system. *Int J Prosthodont* 2011a;24(4):328-31.

30.Misch C. The Edentulous Mandible: An Organized Approach from Implant Supported Overdenture to Fixed Prosthesis. In: Misch C, editor. *Contemporary Implant Dentistry*. 3 ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2008. p. 228-51.

31.Gotfredsen K, Holm B. Implant-supported mandibular overdentures retained with ball or bar attachments: a randomized prospective 5-year study. *Int J Prosthodont* 2000;13(2):125-30.

32.Thomason J, Kelly S, Bendkowski A, Ellis J. Two implant retained overdentures--a review of the literature supporting the McGill and York consensus statements. *J Dent* 2012;40(1):22-34.

33.Gotfredsen K, Carlsson GE, Jokstad A, Arvidson Fyrberg K, Berge M, Bergendal B, et al. Longevity of Implants and/or teeth: consensus statements and recommendations. *J Oral Rehabil* 2008;35(Suppl 1):2-8.

34.Alsabeeha N, Payne AG, De Silva RK, Swain MV. Mandibular single-implant overdentures: a review with surgical and prosthodontic perspectives of a novel approach. *Clin Oral Implants Res* 2009;20(4):356-65.

35.Walton JN, Glick N, Macentee MI. A randomized clinical trial comparing patient satisfaction and prosthetic outcomes with mandibular overdentures retained by one or two implants. *Int J Prosthodont*. 2009;22(4):331-9.

36.Payne AGT, Solomons YF. Mandibular implant-supported overdentures: a prospective evaluation of the burden of prosthodontic maintenance with 3 different attachment systems. *Int J Prosthodont* 2000;13(3):246-53.

37.Meijer HJ, Raghoobar GM, Van't Hof MA, Visser A. A controlled clinical trial of implant-retained mandibular overdentures: 10 years' results of clinical aspects and aftercare of IMZ implants and Brånemark implants. *Clin Oral Implants Res* 2004;15(4):421-7.

38.Kleis WK, Kammerer PW, Hartmann S, Al-Nawas B, Wagner W. A comparison of three different attachment systems for mandibular two-implant overdentures: one-year report. *Clin Implant Dent Relat Res* 2010;12(3):209-18.

39.Dudic A, Mericske-Stern R. Retention mechanisms and prosthetic complications of implant-supported mandibular overdentures: Long-term results. *Clin Implant Dent Relat Res* 2002;4(4):212-19.

40.Krennmair G, Suto D, Seemann R, Piehslinger E. Removable four implant-supported

mandibular overdentures rigidly retained with telescopic crowns or milled bars: a 3-year prospective study. *Clin Oral Implants Res* 2012;23(4):481-8.

41.Cristache CM, Muntianu LA, Burlibasa M, Didilescu AC. Five-year clinical trial using three attachment systems for implant overdentures. *Clin Oral Implants Res* 2014;25(2):e171-8.

42.Heschl A, Payer M, Clar V, Stopper M, Wegscheider W, Lorenzoni M. Overdentures in the edentulous mandible supported by implants and retained by a Dolder bar: a 5-year prospective study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2013;15(4):589-99.

43.Boerrigter EM, van Oort RP, Raghoobar GM, Stegenga B, Schoen PJ, Boering G. A controlled clinical trial of implant-retained mandibular overdentures: clinical aspects. *J Oral Rehabil*. 1997;24(3):182-90.

44.Chen KW, Lin TM, Liu PR, Ramp LC, Lin HJ, Wu CT, et al. An analysis of the implant-supported overdenture in the edentulous mandible. *J Oral Rehabil*. 2013;40(1):43-50.

45.Burns DR, Unger JW, Coffey JP, Waldrop TC, Elswick RK. Randomized, prospective, clinical evaluation of prosthodontic modalities for mandibular implant overdenture treatment. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 2011;106(1):12-22.

46.Misch C. Maxillary partial and complete edentulous implant treatment plans: fixed and overdenture prostheses. In: Misch C, editor. *Contemporary Implant Dentistry*. 3 ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2008. p. 281-308.

47.Kiener P, Oetterli M, Mericske E, Mericske-Stern R. Effectiveness of maxillary overdentures supported by implants: maintenance and prosthetic complications. *Int J Prosthodont* 2001;14(2):133-40.

48.Widbom C, Söderfeldt B, Kronström M. A retrospective evaluation of treatments with implant-supported maxillary overdentures. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005;7(3):166-72.

49.Zou D WY, Huang W, Zhang Z, Zhang Z. A 5- to 8-year retrospective study comparing the clinical results of implant-supported telescopic crown versus bar overdentures in patients with edentulous maxillae. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013b;28(5):1322-30.

50.Naert I, Gizani S, van Steenberghe D. Rigidly splinted implants in the resorbed maxilla to retain a hinging overdenture: a series of clinical reports for up to 4 years. *J Prosthet Dent*. 1998;79(2):156-64.

51.Närhi TO, Hevinga M, Voorsmit RA, Kalk W. Maxillary overdentures retained by splinted and unsplinted implants: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2001;16(2):259-66.

52.Sadowsky S. Treatment considerations for maxillary implant overdentures: a systematic review. *J Prosthet Dent* 2007;97(6):340-8.

53.Lang NP, Berglundh T, Heitz-Mayfield LJ, Pjetursson BE, Salvi GE, Sanz M. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications. *Int*

---

J Oral Maxillofac Implants 2004;19(Suppl):150-4.

54.Berglundh T, Persson L, Klinge B. A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. J Clin Periodontol 2002;26(Suppl 3):197-202.

55.Roos-Jansåker A, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part I: implant loss and associations to various factors. J Clin Periodontol 2006c;33(4):283-9.

56.Loss BG, van der Velden U, Laine MJ. Susceptibility. In: Lindhe J, Lang N, Karring T, editors. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 5 ed. Copenhagen: Munksgaard Blackwell Publishing Company; 2006. p. 328-46.

57.Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. Int J Oral Maxillofac Implants 1986a;1(1):11-25.

58.Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II: presence of peri-implant lesions. J Clin Periodontol 2006a;33(4):290-5.

59.Froum SJ, Klokkevold PR, Cho SC, Froum SH. Implant-Related Complications and Failures. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, editors. Carranza's Clinical Periodontology. 11 ed. St Louis: Elsevier Saunders; 2012. p. 731-44.

60.Goodacre CJ, Bernal G, Rungcharassaeng K, Kan JYK. Clinical complications with implants and implant prostheses. J Prosthet Dent 2003a;90(2):121-32.

61.Ko YJ, Stanford CM, Cooper LF. Complications Related to Implant-Supported Restorations. In: Lindhe J, Lang N, Karring T, editors. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 5 ed. Copenhagen: Munksgaard Blackwell Publishing Company; 2008. p. 1222-37.

62.Weyant RJ, Burt BA. An assessment of survival rates and within-patient clustering of failures for endosseous oral implants. J Dent Res 1993;72(1):2-8.

63.ten Bruggenkate C, Asikainen P, Foitzik C, Krekeler G, Sutter F. Short (6-mm) nonsubmerged dental implants: results of a Multicenter clinical trial of 1 to 7 years. Int J Oral Maxillofac Implants 1998;13(6):791-8.

64.Lekholm U, Gunne J, Henry P, Higuchi K, Lindén U, Bergström C, et al. Survival of the Brånemark implant in partially edentulous jaws: a 10-year prospective multicenter study. Int J Oral Maxillofac Implants 1999;14(5):639-45.

65.Friberg B, Gröndahl K, Lekholm U, Brånemark PI. Long-term follow-up of severely atrophic edentulous mandibles reconstructed with short Brånemark implants. Clin Implant Dent Relat Res 2000;2(4):184-9.

66.Stanford CM. Biomechanical and functional behavior of implants. Adv Dent Res 1999;13(1):88-

92.

67.Stanford CM. Application of oral implants to the general dental practice. *J Am Dent Assoc* 2005;136(8):1092-100.

68.Stanford CM, Brand RA. Toward an understanding of implant occlusion and strain adaptive bone modeling and remodeling. *J Prosthet Dent* 1999;81(5):553-61.

69.Goodacre CJ, Kan JY, Rungcharassaeng K. Clinical complications of osteointegrated implants. *J Prosthet Dent* 2003a;81(5):537-52.

70.Eckert SE, Meraw SJ, Cal E, Ow RK. Analysis of incidence and associated factors with fractured implants: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000;15(5):662-7.

71.Pjetursson BE, Tan K, Lang NP, Bragger U, Egger M, Zwahlen M. A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res* 2004;15(6):625-42.

72.Bergendal T, Engquist B. Implant-supported overdentures: a longitudinal prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13(2):253-62.

73.Jemt T, Chai J, Harnett J, Heath MR, Hutton JE, Johns RB. A 5-year prospective multicentre follow-up report on overdentures supported by osseointegrated implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11(3):291-8.

74.Babbush CA. Titanium plasma spray screw implant system for reconstruction of the edentulous mandible. *Dent Clin North Am* 1986;30(1):117-31.

75.Naert I, De Clercq M, Theuniers G, Schepers E. Overdentures supported by osseointegrated fixtures for the edentulous mandible: a 2.5-year report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1988;3(3):191-6.

76.Mericske-Stern R, Steinlin Schaffner T, Marti P, Geering AH. Peri-implant mucosal aspects of ITI implants supporting overdentures. A five-year longitudinal study. *Clin Oral Implants Res* 1994;5(1):9-18.

77.Hutton JE, Heath MR, Chai JY, Harnett J, Jemt T, Johns RB, et al. Factors related to success and failure rates at 3-year follow-up in a multicenter study of overdentures supported by Brånemark implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;10(1):33-42.

78.Johns RB, Jemt T, Heath MR, Hutton JE, McKenna S, McNamara DC, et al. A multicenter study of overdentures supported by Brånemark implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992;7(4):513-22.

79.Oetterli M, Kiener P, Mericske-Stern R. A longitudinal study on mandibular implants supporting an overdenture: the influence of retention mechanism and anatomic-prosthetic variables on periimplant parameters. *Int J Prosthodont*. 2001;14(6):536-42.

80.Jemt T. Implant treatment in elderly patients. *Int J Prosthodont* 1993;6(5):456-61.

- 
- 81.Smedberg JI, Lothigius E, Bodin I, Frykholm A, Nilner K. A clinical and radiological two-year follow-up study of maxillary overdentures on osseointegrated implants. *Clin Oral Implants Res* 1993;4(1):39-46.
- 82.Slot W, Raghoobar GM, Vissink A, Huddleston Slater JJ, Meijer HJ. A systematic review of implant-supported maxillary overdentures after a mean observation period of at least 1 year. *J Clin Periodontol* 2010;37(1):98-110.
- 83.Naert I, Alsaadi G, Quirynen M. Prosthetic aspects and patient satisfaction with two-implant-retained mandibular overdentures: a 10-year randomized clinical study. *Int J Prosthodont* 2004;7(4):401-10.
- 84.Stoker GT WD, van Waas MA. An eight-year follow-up to a randomized clinical trial of aftercare and cost-analysis with three types of mandibular implant-retained overdentures. *J Dent Res* 2007;86(3):276-80.
- 85.Timmerman R, Stoker G, Wismeijer D, Oosterveld P, Vermeeren J, van Waas M. An eight-year follow-up to a randomized clinical trial of participant satisfaction with three types of mandibular implant-retained overdentures. *J Dent Res* 2004;83(8):630-3.
- 86.Visser A, Raghoobar G, Meijer H, Batenburg R, Vissink A. Mandibular overdentures supported by two or four endosseous implants. A 5-year prospective study. *Clin Oral Implants Res* 2005;16(1):19-25.
- 87.Meijer HF, Raghoobar GM, Batenburg RH, Visser A, Vissink A. Mandibular overdentures supported by two or four endosseous implants: a 10-year clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2009;20(7):722-8.
- 88.Stoker GT, Wismeijer D. Immediate loading of two implants with a mandibular implant-retained overdenture: a new treatment protocol. *Clin Implant Dent Relat Res* 2011;13(4):255-61.
- 89.Carlson B, Carlsson G. Prosthodontic complications in osseointegrated dental implant treatment. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994;9(1):90-4.
- 90.Watson GK, Payne AG, Purton DG, Thomson WM. Mandibular overdentures: comparative evaluation of prosthodontic maintenance of three different implant systems during the first year of service. *Int J Prosthodont* 2002;15(3):259-66.
- 91.Walton JN. A randomized clinical trial comparing two mandibular implant overdenture designs: 3-year prosthetic outcomes using a six-field protocol. *Int J Prosthodont* 2003;16(3):255-60.
- 92.MacEntee MI, Walton JN, Glick N. A clinical trial of patient satisfaction and prosthodontic needs with ball and bar attachments for implant-retained complete overdentures: three-year results. *J Prosthet Dent* 2005;93(1):28-37.
- 93.Karabuda C, Yaltirik M, M. B. A clinical comparison of prosthetic complications of implant-supported overdentures with different attachment systems. *Implant Dent* 2008;17(1):74-81.
-

94. Watson RM, Jemt T, Chai J, Harnett J, Heath MR, Hutton JE, et al. Prosthodontic treatment, patient response, and the need for maintenance of complete implant-supported overdentures: an appraisal of 5 years of prospective study. *Int J Prosthodont* 1997;10(4):345-54.
95. Krennmair G, Sütö D, Seemann R, Piehslinger E. Removable four implant-supported mandibular overdentures rigidly retained with telescopic crowns or milled bars: a 3-year prospective study. *Clin Oral Implants Res* 2012;23(4):481-8.
96. Akça K, Cehreli MC, Uysal S. Marginal bone loss and prosthetic maintenance of bar-retained implant-supported overdentures: a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2010;25(1):137-45.
97. Karabuda C, Yaltirik M, Bayraktar M. A clinical comparison of prosthetic complications of implant-supported overdentures with different attachment systems. *Implant Dent* 2008;17(1):74-81.
98. Lachmann S, Kimmerle-Müller E, Axmann D, Gomez-Roman G, Weber H, Haas R. Reliability of findings around healthy implants in association with oral hygiene measures: a clinical, microbiological and immunological follow-up in edentulous patients. *Clin Oral Implants Res* 2007b;18(6):686-98.
99. Cehreli MC, Uysal S, Akca K. Marginal bone level changes and prosthetic maintenance of mandibular overdentures supported by 2 implants: a 5-year randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res* 2010;12(2):114-21.
100. Engquist B, Bergendal T, Kallus T, Linden U. A retrospective multicenter evaluation of osseointegrated implants supporting overdentures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1988;3(2):129-34.
101. Lindhe J, Karring T, Araújo M. The Anatomy of Periodontal Tissues. In: Lindhe J, Lang N, Karring T, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 5 ed. Copenhagen: Munksgaard Blackwell Publishing Company; 2008. p. 3-49.
102. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res* 1991;2(2):81-90.
103. Lindhe J, Lang NP, Wennström JL, Berglundh T. The Mucosa at Teeth and Implants. In: Lindhe J, Lang N, Karring T, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 5 ed. Copenhagen: Munksgaard Blackwell Publishing Company; 2008. p. 69-85.
104. Gould TR, Westbury L, Brunette DM. Ultrastructural study of the attachment of human gingiva to titanium in vivo. *J Prosthet Dent* 1984;52(3):418-20.
105. Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K, Ericsson I. The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. *J Clin Periodontol* 1994;21(3):189-93.
106. Berglundh T, Lindhe J, Lang NP. Peri-implant Mucositis and Peri-implantitis. In: Lindhe J, Lang N, Karring T, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 5 ed. Copenhagen: Munksgaard Blackwell Publishing Company; 2008. p. 529-38.

- 
107. Albrektsson TO, Johansson CB, Sennerby L. Biological aspects of implant dentistry: osteointegration. *Periodontol* 1994;4(1):58-73.
  108. Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008;35(8 Suppl):282-5.
  109. Lang NP, Bosshardt DD, Lulic M. Do mucositis lesions around implants differ from gingivitis lesions around teeth? *J Clin Periodontol* 2011;38(Suppl 11):182-7.
  110. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol* 2008;35(Suppl 8):292-304.
  111. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol* 2000 2010;53(1):167-81.
  112. Lang NP, Berglundh T. Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011;38(Suppl 11):178-81.
  113. Etter TH, Håkanson I, Lang NP, Trejo PM, Caffesse RG. Healing after standardized clinical probing of the perimplant soft tissue seal: a histomorphometric study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(6):571-80.
  114. Lang NP, Brägger U, Walther D, Beamer B, Kornman KS. Ligature-induced periimplant infection in cynomolgus monkeys. I. Clinical and radiographic findings. *Clin Oral Implants Res* 1993;4(1):2-11.
  115. Schou S, Holmstrup P, Stoltze K, Hjørting-Hansen E, Kornman K. Ligature-induced marginal inflammation around osseointegrated implants and ankylosed teeth. *Clin Oral Implants Res* 1993;4(1):12-22.
  116. Misch C. An Implant is Not a Tooth: A Comparison of Periodontal Indices. In: Misch C, editor. *Contemporary Implant Dentistry*. 3 ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2008. p. 67-80.
  117. Luterbacher S, Mayfield L, Brägger U, Lang NP. Diagnostic characteristics of clinical and microbiological tests for monitoring periodontal and peri-implant mucosal tissue conditions during supportive periodontal therapy (SPT). *Clin Oral Implants Res* 2000;11(6):521-9.
  118. Fransson C, Wennstrom J, Berglundh T. Clinical characteristics at implants with a history of progressive bone loss. *Clin Oral Implants Res* 2008;19(2):142-7.
  119. Kullman L, Al-Asfour A, Zetterqvist L, Andersson L. Comparison of radiographic bone height assessments in panoramic and intraoral radiographs of implant patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22(1):96-100.
  120. Akesson L, Håkansson J, Rohlin M, Zöger B. An evaluation of image quality for the assessment of the marginal bone level in panoramic radiography. A comparison of radiographs from different dental clinics. *Swed Dent J* 1993;17(1-2):9-21.
  121. De Smet E, Jacobs R, Gijbels F, Naert I. The accuracy and reliability of radiographic
-

methods for the assessment of marginal bone level around oral implants. *Dentomaxillofac Radiol* 2002;31(3):176-81.

122. Brägger U. The development of digital subtraction radiography in dentistry--a review. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1988;98(11):1200-7.

123. Nicopoulou-Karayianni K, Brägger U, Lang NP. Subtraction radiography in oral implantology. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997;17(3):220-31.

124. Mengel R, Kruse B, Flores-de-Jacoby L. Digital volume tomography in the diagnosis of peri-implant defects: an in vitro study on native pig mandibles. *J Periodontol* 2006;77(7):1234-41.

125. Roos-Jansåker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions. *J Clin Periodontol* 2006b;33(4):296-301.

126. Lekholm U, Ericsson I, Adell R, Slots J. The condition of the soft tissues at tooth and fixture abutments supporting fixed bridges. A microbiological and histological study. *J Clin Periodontol* 1986;13(6):558-62.

127. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* 2008;35(8 Suppl):286-91.

128. Mombelli A, Muller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2012;23(Suppl 6):67-76.

129. Fransson C, Lekholm U, Jemt T, Berglundh T. Prevalence of subjects with progressive bone loss at implants. *Clin Oral Implants Res* 2005;16(4):440-6.

130. Zitzmann NU, Berglundh T, Ericsson I, Lindhe J. Spontaneous progression of experimentally induced periimplantitis. *J Clin Periodontol* 2004;31(10):845-9.

131. Mombelli A, Mericske-Stern R. Microbiological features of stable osseointegrated implants used as abutments for overdentures. *Clin Oral Implants Res* 1990;1(1):1-7.

132. Ericsson I, Persson LG, Berglundh T, Edlund T, Lindhe J. The effect of antimicrobial therapy on periimplantitis lesions. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 1996;7(4):320-8.

133. Berglundh T, Lindhe J, Marinello C, Ericsson I, Liljenberg B. Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 1992;3(1):1-8.

134. Pontoriero R, Tonelli M, Carnevale G, Mombelli A, Nyman S, Lang N. Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res* 1994;5(4):254-9.

135. Mombelli A, Decaillet F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *J Clin Periodontol* 2011;38(Suppl 11):203-13.



- 
136. Rutar A, Lang N, Buser D, Bürgin W, Mombelli A. Retrospective assessment of clinical and microbiological factors affecting periimplant tissue conditions. *Clin Oral Implants Res* 2001;12(3):189-95.
137. Edgerton M, Lo SE, Scannapieco FA. Experimental salivary pellicles formed on titanium surfaces mediate adhesion of streptococci. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11(4):443-9.
138. Leonhardt A, Olsson J, Dahlén G. Bacterial colonization on titanium, hydroxyapatite, and amalgam surfaces in vivo. *J Dent Res* 1995;74(9):1607-12.
139. Teles RP, Haffajee AD, Socransky SS. Peri-implant Infections. In: Lindhe J, Lang N, Karring T, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 5 ed. Copenhagen: Munksgaard Blackwell Publishing Company; 2008. p. 268-84.
140. Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental peri-implant mucositis in man. *J Clin Periodontol* 2001;28(6):517-23.
141. Berglundh T LJ, Marinello C, Ericsson I, Liljenberg B. Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 1992;3(1):1-8.
142. Mombelli A, Marxer M, Gaberthüel T, Grunder U, Lang NP. The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1995;22(2):124-30.
143. Koka S, Razzoog ME, Bloem TJ, Syed S. Microbial colonization of dental implants in partially edentulous subjects. *J Prosthet Dent* 1993;70(2):141-4.
144. Quirynen M, Vogels R, Peeters W, van Steenberghe D, Naert I, Haffajee A. Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(1):25-37.
145. Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, Liljenberg B, Marinello C. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res* 1992;3(1):9-16.
146. Leonhardt A, Berglundh T, Ericsson I, Dahlén G. Putative periodontal pathogens on titanium implants and teeth in experimental gingivitis and periodontitis in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res* 1992;3(3):112-9.
147. De Boever AL, De Boever JL. Early colonization of non-submerged dental implants in patients with a history of advanced aggressive periodontitis. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(1):8-17.
148. Fürst MM, Salvi GE, Lang NP, Persson GR. Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clin Oral Implants Res* 2007;18(4):501-8.
149. Mombelli A. In vitro models of biological responses to implant microbiological models. *Adv*
-

Dent Res 1999;13(1):67-72.

150. Mombelli A, van Oosten MA, Schurch EJ, Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol* 1987;2(4):145-51.

151. Quirynen M, De Soete M, van Steenberghe D. Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(1):1-19.

152. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1994;5(1):78-111.

153. Socransky SS, Haffajee AD. Microbiology of Periodontal Disease. In: Karring T, Lang N, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 3rd ed. Copenhagen: Munksgaard Intl Pub; 1997. p. 138-88.

154. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RLJ. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998;25(2):134-44.

155. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000 2005;38(1):135-87.

156. Albrektsson T. Osseointegration: Historic Background and Current Concepts. In: Lindhe J KT, Lang N editors, editor. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 3 ed. Copenhagen: Munksgaard Intl Pub; 1997. p. 851-61.

157. Alcoforado GA, Rams TE, Feik D, Slots J. Microbial aspects of failing osseointegrated dental implants in humans. *J Parodontol* 1991;10(1):11-8.

158. Heydenrijk K, Meijer HJ, van der Reijden WA, Raghoobar GM, Vissink A, Stegenga B. Microbiota around root-form endosseous implants: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17(6):829-38.

159. Pye AD, Lockhart DE, Dawson MP, Murray CA, Smith AJ. A review of dental implants and infection. *J Hosp Infect* 2009;72(2):104-10.

160. Salvi G, Carollo-Bittel B, Lang N. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol* 2008;35(Suppl 8):398-409.

161. Máximo MB, de Mendonça AC, Renata Santos V, Figueiredo LC, Feres M, Duarte PM. Short-term clinical and microbiological evaluations of peri-implant diseases before and after mechanical anti-infective therapies. *Clin Oral Implants Res* 2009;20(1):99-108.

162. Tabanella G, Nowzari H, Slots J. Clinical and microbiological determinants of failing dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2009;11(1):24-36.

163. Emrani J, Chee W, Slots J. Bacterial colonization of oral implants from nondental sources. *Clin Implant Dent Relat Res* 2009;11(2):106-12.

164. Shibli JA, Melo L, Ferrari DS, Figueiredo LC, Faveri M, Feres M. Composition of supra- and

subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clin Oral Implants Res* 2008;19(10):975-82.

165. Persson GR, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Antimicrobial therapy using a local drug delivery system (Arestin) in the treatment of peri-implantitis. I: Microbiological outcomes. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(4):386-93.

166. Kornman KS. Interleukin-1 genetics, inflammatory mechanisms, and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging. *Am J Clin Nutr* 2006;83(2):475S-83S.

167. Laine ML, Leonhardt A, Roos-Jansåker AM, Pena AS, van Winkelhoff AJ, Winkel EG, et al. IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(4):380-5.

168. Gowen M, Mreikle MC, Reynolds JJ. Stimulation of bone resorption in vitro by a non-prostanoid factor released by human monocytes in culture. *Biochim Biophys Acta* 1983;763(3):471-4.

169. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;332(5):305-11.

170. Pietruski JK, Pietruska MD, Stokowska W, Patarelli GM. Serum levels of interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) in patients treated with dental implants. *Rocz Akad Med Bialymst* 2001;46(1):28-37.

171. Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: A review. *J Periodontol* 1993;64(5 Suppl):416-31.

172. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003;74(3):391-401.

173. Andreiotelli M, Koutayas S, Madlanos P, Strub JR. Relationship between interleukin-1 genotype and peri-implantitis. A literature review. *Quintessence Int* 2008;39(4):289-98.

174. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9(3):248-66.

175. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontol Res* 1993;28(6 pt 2):500-10.

176. Konttinen YT, Ma J, Lappalainen R, Laine P, Kitti U, Santavirta S, et al. Immunohistochemical evaluation of inflammatory mediators in failing implants. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26(2):135-202.

177. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996;1(1):821-78.

178. Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Prostack L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontitis disease. *J Clin Periodontol* 1991;18(7):548-54.

179. Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC. Measurement of interleukin-1alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res* 1990;25(3):156-63.
180. Tsai CC, Ho YP, Chen CC. Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol* 1995;66(10):852-9.
181. Kao RT, Curtis DA, Richards DW, Preble J. Increased interleukin-1 beta in the crevicular fluid of diseased implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;10(6):696-701.
182. Curtis DA, Kao R, Plesh O, Finzen F, Franz L. Crevicular fluid analysis around two failing dental implants: a clinical report. *J Prosthodont* 1997;6(3):210-4.
183. Panagakos FS, Aboyoussef H, Dondero R, Jandinski JJ. Detection and measurement of inflammatory cytokines in implant crevicular fluid: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11(6):794-9.
184. Ataoglu H, Alptekin NO, Haliloglu S, Gursel M, Ataoglu T, Serpek B, et al. Interleukin-1 beta, tumor necrosis factor-alpha levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(5):470-6.
185. Figueiredo CM, Ribeiro MS, Fischer RG, Gustafsson A. A increased interleukin-1beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol* 1999;70(12):1457-63.
186. Lachmann S, Kimmerle-Muller E, Axmann D, Scheideler L, Weber H, Haas R. Associations between peri-implant crevicular fluid volume, concentrations of crevicular inflammatory mediators, and composite IL-1A -889 and IL-1B +3954 genotype. A cross-sectional study on implant recall patients with and without clinical signs of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2007a;18(2):212-23.
187. Hultin M, Gustafsson A, Hallström H, Johansson LA, Ekfeldt A, Klinge B. Microbiological findings and host response in patients with periimplantitis. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(4):349-58.
188. Murata M, Tatsumi J, Kato Y, Suda S, Nunokawa Y, Kobayashi Y, et al. Osteocalcin, deoxypyridinoline and interleukin-1 beta in peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(6):637-43.
189. Aboyoussef H, Carter C, Jandinski JJ, Panagakos FS. Detection of prostaglandin E2 and matrix metalloproteinases in implant crevicular fluid. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13(5):689-96.
190. Salcetti JM, Moriarty JD, Cooper LF, Smith FW, Collins JG, Socransky SS, et al. The clinical, microbial and host response characteristics of the failing implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12(1):32-42.

- 
191. Lang NP, Tonetti MS, Suter J, Sorrell J, Duff GW, Kornman KS. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *J Periodontol* 2000b;35(2):102-7.
  192. Bain CA, Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8(6):609-15.
  193. Wallace RH. The relationship between cigarette smoking and dental implant failure. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 2000;8(3):103-6.
  194. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20(4):569-77.
  195. Fiorellini JP, Chen PK, Nevins M, Nevins ML. A retrospective study of dental implants in diabetic patients. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000b;20(4):366-73.
  196. Olson JW, Shernoff AF, Tarlow JL, Colwell JA, Scheetz JP, Bingham SF. Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population: A prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15(6):811-8.
  197. Liddel G, Klineberg I. Patient-related risk factors for implant therapy. A critique of pertinent literature. *Aust Dent J* 2011;56(4):417-26.
  198. Ihde S, Kopp S, Gundlach K, Konstantinović VS. Effects of radiation therapy on craniofacial and dental implants: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(1):56-65.
  199. Colella G, Cannavale R, Pentenero M, Gandolfo S. Oral implants in radiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007 22(4):616-22.
  200. Siervo S, Wirz J, Schmidli F, Coraini C, Siervo P. Late implant failures and genetic susceptibility: Links and hints [abstract]. *J Clin Periodontol* 2000;27(1):78.
  201. Wilson TGJ, Nunn M. The relationship between the interleukin-1 periodontal genotype and implant loss. Initial data. *J Periodontol* 1999;70(7):724-9.
  202. Heitz-Mayfield LJ. Disease progression: Identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32(suppl 6):196-209.
  203. Karoussis IK, Kotsovilis S, Fourmoussis I. A comprehensive and critical review of dental implant prognosis in periodontally compromised partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res* 2007;18(6):669-79.
  204. Klokkevold PR, Han TJ. How do smoking, diabetes, and periodontitis affect outcomes of implant treatment? *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22(suppl):173-202.
  205. Ong CT, Ivanovski S, Needleman IG, al e. Systematic review of implant outcomes in treated periodontitis subjects. *J Clin Periodontol* 2008;35(5):438-62.
-

206. Quirynen M, Abarca M, Van Assche N, Nevins M, van Steenberghe D. Impact of supportive periodontal therapy and implant surface roughness on implant outcome in patients with a history of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007;34(9):805-15.
207. Schou S. Implant treatment in periodontitis-susceptible patients: A systematic review. *J Oral Rehabil* 2008;35(suppl 1):9-22.
208. Schou S, Holmstrup P, Worthington HV, Esposito M. Outcome of implant therapy in patients with previous tooth loss due to periodontitis. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(Suppl. 2):104-23.
209. Van der Weijden GA, van Bommel KM, Renvert S. Implant therapy in partially edentulous, periodontally compromised patients: a review. *J Clin Periodontol* 2005;32(5):506-11.
210. Renvert S, Persson GR. Periodontitis as a potential risk factor for peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2009;36(Suppl 10):9-14.
211. Karoussis IK, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Bragger U, Hammerle CH, Lang NP. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res* 2003;14(3):329-39.
212. Ferreira SD, Silva GL, Cortelli JR, Costa JE, Costa FO. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol* 2006;33(12):929-35.
213. Serino G, Strom C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res* 2009;20(2):169-74.
214. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. Association between Marginal Bone Loss around Osseointegrated Mandibular Implants and Smoking Habits: A 10-year Follow-up Study. *J Dent Res* 1997;76(10):1667-74.
215. Strietzel FP, Reichart PA, Kale A, Kulkarni M, Wegner B, Kuchler I. Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2007;34(6):523-44.
216. Gruica B, Wang HY, Lang NP, Buser D. Impact of IL-1 genotype and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants. *Clin Oral Implants Res* 2004;15(4):393-400.
217. Haas R, Haimböck W, Mailath G, Watzek G. The relationship of smoking on peri-implant tissue: a retrospective study. *J Prosthet Dent* 1996;76(6):592-6.
218. McDermott NE, Chuang SK, Woo V, Dodson TB. Complications of dental implants: identification, frequency, and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18(6):848-55.
219. Attard NJ, Zarb GA. A study of dental implants in medically treated hypothyroid patients. *Clin Implant Dent Relat Res* 2002;4(4):220-31.
220. Schwartz-Arad D, Herzberg R, Levin L. Evaluation of long-term implant success. *J*

---

Periodontol 2005a;76(1):1623-8.

221. DeLuca S, Zarb G. The effect of smoking on osseointegrated dental implants. Part II: Peri-implant bone loss. *Int J Prosthodont* 2006;19(6):560-6.

222. Karoussis I, Müller S, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Brägger U, Hämmerle CH, et al. Association between periodontal and peri-implant conditions: a 10-year prospective study. *Clin Oral Implants Res* 2004;15(1):1-7.

223. Peñarrocha M, Palomar M, Sanchis JM, Guarinos J, Balaguer J. Radiologic study of marginal bone loss around 108 dental implants and its relationship to smoking, implant location, and morphology. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19(6):861-7.

224. Wennström JL, Ekestubbe A, Gröndahl K, Karlsson S, Lindhe J. Oral rehabilitation with implant-supported fixed partial dentures in periodontitis-susceptible subjects. A 5-year prospective study. *J Clin Periodontol* 2004;31(9):713-24.

225. Carlsson GE, Lindquist LW, Jemt T. Long-term marginal bone loss in edentulous patients. *Int J Prosthodont* 2000;13(4):295-302.

226. Nitzan D, Mamlider A, Levin L, Schwartz-Arad D. Impact of smoking on marginal bone loss. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20(4):605-509.

227. Chung DM, Oh TJ, Lee J, Misch CE, Wang HL. Factors affecting late implant bone loss: a retrospective analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22(1):117-26.

228. Aalam AA, Nowzari H. Clinical evaluation of dental implants with surfaces roughened by anodic oxidation, dual acidetched implants, and machined implants. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 2005;20(5):793-8.

229. Fiorellini J, Nevins M. Dental implants considerations in the diabetic patient. *Periodontol* 2000a;23(1):73-7.

230. Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Implants Res*. 2006;17(Suppl 2):97-103.

231. Galindo-Moreno P, Fauri M, Avila-Ortiz G, Fernandez-Barbero JE, Cabrera-Leon A, Sanchez-Fernandez E. Influence of alcohol and tobacco habits on peri-implant marginal bone loss: a prospective study. *Clin Oral Implants Res* 2005;16(5):579-86.

232. Kornman KS, Crane A, Wang HY, Di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997b;24(1):72-7.

233. Campos MI, Santos MC, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, Bezerra FJ, Line SR. Evaluation of the relationship between interleukin-1 gene cluster polymorphisms and early implant failure in non-smoking patients. *Clin Oral Implants Res* 2005;16(2):194-201.

234. Feloutzis A, Lang NP, Tonetti MS, Bürgin W, Brägger U, Buser D, et al. IL-1 gene

polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clin Oral Implants Res* 2003;14(1):10-7.

235. Jansson H, Hamberg K, De Bruyn H, Bratthall G. Clinical consequences of IL-1 genotype on early implant failures in patients under periodontal maintenance. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005;7(1):51-9.

236. Lin YH, Huang P, Lu X, Guan DH, Man Y, Wei N, et al. The relationship between IL-1 gene polymorphism and marginal bone loss around dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(11):2340-4.

237. Shimpuku H, Nosaka Y, Kawamura T, Tachi Y, Shinohara M, Ohura K. Genetic polymorphisms of the interleukin-1 gene and early marginal bone loss around endosseous dental implants. *Clin Oral Implants Res* 2003;14(4):423-9.

238. Montes CC, Alvim-Pereira F, de Castilhos BB, Sakurai ML, Olandoski M, Trevilatto PC. Analysis of the association of IL1B (C+3954T) and IL1RN (intron 2) polymorphisms with dental implant loss in a Brazilian population. *Clin Oral Implants Res* 2009;20(2):208-17.

239. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surface: part 1 - review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont* 2004a;17(5):536-43.

240. Astrand P, Engquist B, Anze'n B, Bergendal T, Hallman M, Karlsson U, et al. A three year follow-up report of a comparative study of ITI Dental Implants and Brånemark System implants in the treatment of the partially edentulous maxilla. *Clin Implant Dent Relat Res* 2004;6(3):130-41.

241. Hart TC. Genetic considerations of risk in human periodontal disease. *Curr Opin Periodontol* 1994;3:11.

242. Hart TC, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000 1997;14(1):202-15.

243. Page RC. Milestones in periodontal research and the remaining critical issues. *J Periodontal Res* 1999;34(7):331-9.

244. Page RC, Sturdivant EC. Noninflammatory destructive periodontal disease (NDPD). *Periodontol* 2000 2002;30(1):24-39.

245. Lewis R. Overview of Genetics. In: Lewis R, editor. *Human Genetics: Concepts and Applications*. 7 ed. Boston, Burr Ridge, IL Duluque, IA Madison , WI New York, San Francisco, St. Louis, Bangkok, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Dehli, Santiago: McGraw-Hill Companies; 2007. p. 2-20.

246. Lewis R. DNA Structure and Replication. In: Lewis R, editor. *Human Genetics: Concepts and Applications*. 7 ed. Boston, Burr Ridge, IL Duluque, IA Madison , WI New York, San Francisco, St. Louis, Bangkok, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Dehli,



---

Santiago.: McGraw-Hill Companies; 2007. p. 167-83.

247. Lewis R. Gene Action: From DNA to Protein. In: Lewis R, editor. Human Genetics: Concepts and Applications. 7 ed. Boston, Burr Ridge, IL Duluque, IA Madison , WI New York, San Francisco, St. Louis, Bangkok, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Dehli, Santiago.: McGraw-Hill Companies; 2007. p. 185-202.

248. Lewis R. Control of Gene Expression. In: Lewis R, editor. Human Genetics: Concepts and Applications. 7 ed. Boston, Burr Ridge, IL Duluque, IA Madison , WI New York, San Francisco, St. Louis, Bangkok, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Dehli, Santiago.: McGraw-Hill Companies; 2007. p. 203-14.

249. Lewis R. Chromossomes. In: Lewis R, editor. Human Genetics: Concepts and Applications. 7 ed. Boston, Burr Ridge, IL Duluque, IA Madison , WI New York, San Francisco, St. Louis, Bangkok, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Dehli, Santiago: McGraw-Hill Companies; 2007. p. 239-66.

250. Jorde LB, Carey JC, White RL. Medical Genetics. Genetic Variation: its origin and detetion. St Louis, Baltimore, Berlin, Boston, Carlsbad, Chicago, London, Madrid, Naples, New York, Philadelphia, Sydney, Tokyo, Toronto: Mosby-Year book; 2000. p.29-40.

251. Lewis R. Gene Mutation. In: Lewis R, editor. Human Genetics: Concepts and Applications. 7 ed. Boston, Burr Ridge, IL Duluque, IA Madison , WI New York, San Francisco, St. Louis, Bangkok, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Dehli, Santiago: McGraw-Hill Companies; 2007. p. 215-38.

252. Greenstein G, Hart TC. Clinical utility of a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis: a critical evaluation. J Am Dent Assoc 2002b;133(4):452-9.

253. Greenstein G, Hart TC. A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. J Periodontol 2002a;73(2):231-47.

254. Tabor HK, Risch NJ, Myers RM. Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: pratical considerations. Nat Rev Genet 2002;3(5):391-7.

255. Santos MC, Campos MI, Souza AP, Trevilatto PC, Line SR. Analysis of MMP-1 and MMP-9 promoter polymorphisms in early osseointegrated implant failure. Int J Oral Maxillofac Implants 2004;19(1):38-43.

256. Nicklin MJ, Barton JL, Nguyen M, FitzGerald MG, Duff GW, Kornman K. A sequence-based map of the nine genes of the human interleukin-1 cluster. Genomics 2002;79(5):718-25.

257. Nicklin MJ, Weith A, Duff GW. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist genes. Genomics 1994;19(2):382-4.

258. di Giovine FS, Takhsh E, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism at -511 in the

human interleukin-1 beta gene (IL1 beta). *Human Molecular Genetics* 1992;1(6):450.

259. McDowell TL, Symons JA, Ploski R, Frre O, Duff GW. A genetic association between juvenile rheumatoid arthritis and a novel interleukin-1a polymorphism. *Arthritis Rheum* 1995;38(2):221-8.

260. Guasch JF, Bertina RM, Reitsma PH. Five novel intragenic dimorphisms in the human interleukin-1 genes combine to high informativity. *Cytokine* 1996;8(8):598-602.

261. Armitage GC, Wu Y, Wang HY, Sorrell J, di Giovine FS, Duff GW. Low prevalence of a periodontitis-associated interleukin-1 composite genotype in individuals of Chinese heritage. *J Periodontol* 2000;71(2):164-71.

262. Mc Guire MK, Nunn M. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognosis and tooth survival. *J Periodontol* 1999;70(1):49-56.

263. Meisel P, Schwahn C, Gesch D, Bernhardt O, John U, Kocher T. Dose-effect relation of smoking and the interleukin-1 gene polymorphism in periodontal disease. *J Periodontol* 2004;75(2):236-42.

264. Meisel P, Siegemund A, Dombrowa S, Sawaf H, Franghaenel J, Kocher T. Smoking and polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster (IL-1alpha, IL-1beta, and IL-1RN) in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 2002;73(1):27-32.

265. Meisel P, Siegemund R, Grim R, Herrmann FH, John U, Schwahn C, et al. The interleukin-1 polymorphism, smoking, and the risk of periodontal disease in the population-based SHIP study. *J Dent Res* 2003;82(3):189-93.

266. McDevitt MJ, Wang HY, Knobelmann C, Newman MG, di Giovine FS, Timms J, et al. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J Periodontol* 2000;71(2):156-63.

267. Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J, Dahlén G. Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. A case-control study. *J Clin Periodontol* 2001;28(5):289-396.

268. Laine ML, Farre MA, Gonzales G, Van Dijk LJ, Ham AJ, Winkel EG, et al. Polymorphism of interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis. *J Dent Res* 2001;80(8):1695-9.

269. Ehmke B, Kress W, Kartch H, Grimm I, Kleiber B, Flemming TF. Interleukin-1 haplotype and periodontal disease progression following therapy. *J Clin Periodontol* 1999;26(12):810-3.

270. Huynh-Ba G, Lang NP, Tonetti MS, Zwahlen M, Salvi GE. Association of the composite IL-1 genotype with peri-implantitis: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2008;19(11):1154-62.

271. Rogers MA, Figliomeni L, Baluchova K, Tan AE, Davies G, Henry PJ, et al. Do interleukin-1 polymorphisms predict the development of periodontitis of the success of dental implants? *J*

---

Periodontal Res 2002;37(1):37-41.

272. Vaz P, Gallas MM, Braga AC, Sampaio-Fernandes JC, Felino A, Tavares P. IL1 gene polymorphisms and unsuccessful dental implants. Clin Oral Implants Res 2012;23(12):1404-13.

273. Hart TC, Ferrell RE. Genetic testing considerations for oral medicine. J Dent Educ 2002;66(10):1185-202.

274. Dirschnabel AJ, Alvim-Pereira F, Alvim-Pereira CC, Bernardino JF, Rosa EA, Trevilatto PC. Analysis of the association of IL1B(C-511T) polymorphism with dental implant loss and the clusterization phenomenon. Clin Oral Implants Res 2011;22(11):1235-41.

275. Parkhill JM, Henning BJ, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. J Clin Periodontol 2000;27(9):682-9.

276. Diehl SR, Wang Y, Brooks CN, Burmeister JA, Califano JV, Wang S, et al. Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphism with early-onset periodontitis. J Periodontol 1999;70(4):418-30.

277. Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, Palesch Y, Galbraith GMP. Interleukin-1+3953 allele association with disease status in adult periodontitis. J Clin Periodontol 1998;25(10):781-5.

278. Hwang D, Wang HL. Medical contraindications to implant therapy: Part II: Relative contraindications. Implant Dent 2007;16(1):13-23.

279. Tarlow JK, Blakemore AI, Lennard A, Solari R, Hughes H, Steinkasserer A, et al. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-base pair tandem repeat. Hum Genet 1993;91(4):403-4.

280. Witkin SS, Gerber S, Ledger WJ. Influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease. Clin Infect Dis 2002;34(2):204-9.

281. Sezgin M, Erdal ME, Altintas ZM, Ankarali HC, Barlas IO, Turkmen E, et al. Lack of association polymorphisms of IL1RN, IL1A, and IL1B genes with knee osteoarthritis in Turkish patients. Clin Invest Med 2007;30(2):e86-92.

282. Tountas NA, Casini-Raggi V, Yang H, Di Giovine FS, Vecchi M, Kam L, et al. Functional and ethnic association of allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene ulcerative colitis. Gastroenterology 1999;117(4):806-13.

283. Andus T, Daig R, Vogl D, Aschenbrenner E, Lock G, Hollerbach S, et al. Imbalance of interleukin-1 system in colonic mucosa-association with intestinal inflammation and interleukin-1 receptor agonist genotype 2. Gut 1997;41(5):651-7.

284. Santtila S, Savinainen K, Hurme M. Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN\*2) is associated with enhanced IL-1beta production in vitro. Scand J Immunol 1998;47(3):195-8.

285. Machtei EE, Oved-Peleg E, Peled M. Comparison of clinical, radiographic and immunological parameters of teeth and different dental implants platforms. Clin Oral Implants Res

2006;17(6):658-65.

286. Arregui I, Guisasola C, Menendez M, Martin-Villa L, Blanco-Moreno J, Tejerina JM, et al. IL-1 genotype distribution in a periodontally diseased population in Spain. *J Clin Periodontol* 2000;27(suppl 1):86.

287. Caffesse RG, De La Rosa MR, De La Rosa MG. Interleukin-1 gene polymorphism in a well-maintained periodontal patient population. *Braz J Oral Sci* 2002c;1:1-6.

288. Caffesse RG, De La Rosa MR, De La Rosa MG, Mota LF. Prevalence of interleukin 1 periodontal genotype in a Hispanic dental population. *Quintessence Int* 2002b;33(3):190-4.

289. Etienne D, Struillou X, Schweitz B, Mattout C, van Winkelhoff AJ. The relationship of periodontal pathogens and IL-1 genotype in untreated periodontal patients. *J Clin Periodontol* 2000;27(S1).

290. Lang NP, Tonetti MS, Suter J, Sorrell J, Duff GW, Kornman KS. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *J Periodontal Res* 2000b;35(2):102-7.

291. Thomson WM, Edwards SJ, Dobson-Le DP, Tompkins GR, Poulton R, Knight DA, et al. IL-1 genotype and adult periodontitis among young New Zealanders. *J Dent Res* 2001;80(8):1700-3.

292. Cullinan MP, Westerman B, Hamlet SM, Palmer JE, Faddy MJ, Lang MP, et al. A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in general adult population. *J Clin Periodontol* 2001;28(12):1137-44.

293. Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, Konstantinidis A. Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a Greek population. *J Clin Periodontol* 2003;30(1):35-41.

294. Drozdziak A, Kurzawski M, Safronow K, Banach J. Polymorphism in interleukin-1 beta gene and the risk of periodontitis in a Polish population. *Adv Med Sci* 2006;51(Suppl 1):13-7.

295. Walker SJ, Van Dyke TE, Kornman KS, Di Giovine PS, Hart TC. Genetic polymorphism of the IL-1 alpha and IL-1 beta genes in African-American patients and an African-American control population. *J Periodontol* 2000;71(5):723-8.

296. Zhang J, Duan H, Huang P, Zhang Y. The interleukin-1 gene polymorphisms in Chinese patients with advanced periodontitis.[Abstract]. *J Dent Res* 2000;79(1 suppl):143-628.

297. Anusaksathien O, Sukboon A, Sitthiphong P, Teanpaisan R. Distribution of interleukin-1beta(+3954) and IL-1alpha(-889) genetic variations in a Thai population group. *J Periodontol* 2003;74(12):1796-802.

298. Quappe L, Jara L, López NJ. Association of interleukin-1 polymorphisms with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2004;74(11):1509-15.

299. Tai H, Endo M, Shimada Y, Gou E, Orima K, Kobayashi T, et al. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *J Clin*

---

Periodontol 2002;29(10):882-8.

300. Rider LG, Artlett CM, Foster CB, Ahmed A NT, Chanock SJ, Jimenez SA, Miller FW. Polymorphisms in the IL-1 receptor antagonist gene VNTR are possible risk factors for juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Clin Exp Immunol 2000;121(1):47-52.

301. Mwantembe O, Gaillard MC, Barkhuizen M, Pillay V, Berry SD, Dewar JB, et al. Ethnic differences in allelic associations of the interleukin-1 gene cluster in South African patients with inflammatory bowel disease and in control individuals. Immunogenetics 2001;52(3-4):249-54.

302. Schwartz-Arad D, Kidron N, Dolev E. A long-term study of implants supporting overdentures as a model for implant success. J Periodontol 2005b;76(9):1431-5.

303. Buser D, Weber HP, Lang NP. Tissue integration of non-submerged implants. 1-year results of a prospective study with 100 ITI hollow-cylinder and hollow-screw implants. Clin Oral Implants Res 1990;1(1):33-40.

304. Elkhoury JS, McGlumphy EA, Tatakis DN, Beck FM. Clinical parameters associated with success and failure of single-tooth titanium plasma-sprayed cylindric implants under stricter criteria: a 5-year retrospective study. Int J Oral Maxillofac Implants 2005;20(1):687-94.

305. Salvi GE, Lang NP. Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions. Int J Oral Maxillofac Implants 2004;19(Suppl):116-27.

306. World Health Organization WHO. Oral health surveys: basic methods. 5 ed. Geneve: WHO publications; 2013. p.25-8.

307. Instituto Nacional de Estatística IP. Classificação Portuguesa das Profissões 2011.

308. Organização Mundial de Saúde OMS. Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão, Modificação Clínica (CID-10-MC);1994.

309. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP / Ministério da Saúde. Prontuário Terapêutico 2013.

310. World Dental Federation FDI. ISO-3950 Two-digit notation 2009.

311. Hellden L, Salonen L, Gustafson I. Oral health status in an adult Swedish population. Prevalence of teeth, removable dentures and occlusal supporting zones. Swed Dent J 1989;13(1-2):45-60.

312. Vigild M. Oral mucosal lesions among institutionalized elderly in Denmark. Community Dent Oral Epidemiol 1987;15(6):309-13.

313. Axéll T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. Odontol Revy Suppl 1976;36:1-103.

314. Claffey N, Shanley D. Relationship of gingival thickness and bleeding to loss of probing attachment in shallow sites following non surgical periodontal therapy. J Clin Periodontol.

1986;13:654-57. 1986;13:654-57.

315. De Rouck T, Eghbali R, Collys K, De Bruyn H, Cosyn J. The gingival biotype revisited: transparency of the periodontal probe through the gingival margin as a method to discriminate thin from thick gingiva. *J Clin Periodontol*. 2009;36(5):428-33.

316. Saiki RK, Walsh PS, Levenson CH, Erlich HA. Genetic analysis of amplified DNA with immobilized sequence-specific oligonucleotide probes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(16):6230-4.

317. Avilla-Campos MJ. PCR Detection of four periodontopathogens from subgingival clinical samples. *Braz J Microbiol* 2003;34(1):81-4.

318. Braga AC. Acidente Vascular Cerebral e seus Fatores de Risco. Estudo da ocorrência de quatro tipos de AVC. Lisboa: Faculdade de Ciências de Lisboa; 1994.

319. Braga AC. Curva ROC: aspetos fundamentais e avaliação. Braga: Universidade do Minho; 2001.

320. Braga AC, Vaz P, Sampaio-Fernandes JC, Felino A, Tavares MP. Decision model to predict the implant success. *Computational Science and Its Applications – ICCSA 2012*. Berlim: B. Murgante et al.; 2012. p. 665-74.

321. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 2 ed. New York: John Wiley & Sons, Inc; 2000. p.91-142

322. Klinge B, Meyle J, Working G. Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clin Oral Implants Res* 2012;23(Suppl 6):108-10.

323. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa 2014. p.8-9

324. Moheng P, Feryn JM. Clinical and biologic factors related to oral implant failure: a 2-year follow-up study. *Implant Dent*. 2005;14(3):281-8.

325. DeLuca S, Habsha E, Zarb GA. The effect of smoking on osseointegrated dental implants. Part 1: implant survival. *Int J Prosthodont* 2006a;19:491-8.

326. Vaz P. Estudo da susceptibilidade individual para a resposta inflamatória do hospedeiro em pacientes portadores de prótese dentária implanto-suportada. Porto: UP; 2009.

327. Kim BS, Kim YK, Yun PY, Yi YJ, Lee HJ, Kim SG. Evaluation of peri-implant tissue response according to the presence of keratinized mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107(1):24-8.

328. Payne AGT, Solomons YF, Tawse-Smith A, Lownie JF. Inter-abutment and peri-abutment mucosal enlargement with mandibular implant overdentures. *Clin Oral Impl Res*. 2001;12:179-87.

329. Koh RU, Oh TJ, Rudek I, Neiva GF, Misch CE, Rothman ED, et al. Hard and soft tissue

changes after crestal and subcrestal immediate implant placement. *J Periodontol*. 2011;82(8):1112-20.

330. Ekfeldt A, Johansson LA, Isaksson S. Implant-supported overdenture therapy: a retrospective study. *Int J Prosthodont* 1997;10(4):366-74.

331. Andreiotelli M, Att W, Strub JR. Prosthodontic complications with implant overdentures: a systematic literature review. *Int J Prosthodont* 2010;23(3):195-203.

332. ELsyad MA. Prosthetic aspects and patient satisfaction with resilient liner and clip attachments for bar- and implant-retained mandibular overdentures: a 3-year randomized clinical study. *Int J Prosthodont* 2012;25(2):148-56.

333. Behneke A, Behneke N, d'Hoedt B. A 5-year longitudinal study of the clinical effectiveness of iti solid-screw implants in the treatment of mandibular edentulism. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17(6):799-810.

334. Bressan E, Tomasi C, Stellini E, Sivoletta S, Favero G, Berglundh T. Implant-supported mandibular overdentures: a cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res* 2012;23(7):814-9.

335. Palmqvist S, Sondell K, Swartz B. Implant-supported maxillary overdentures: outcome in planned and emergency cases. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994;9(2):184-90.

336 Waddell JN, Payne AG, Swain MV. Physical and metallurgical considerations of failures of soldered bars in bar attachment systems for implant overdentures: a review of the literature. *J Prosthet Dent* 2006;96(4):283-8.

337. Kim Y, Oh TJ, Misch CE, Wang HL. Occlusal considerations in implant therapy: clinical guidelines with biomechanical rationale. *Clin Oral Implants Res* 2005;16(1):26-35.

338. Christgau M, Aslanidis C, Felden A, Hiller KA, Schmitz G, Schmalz G. Influence of interleukin-1 gene polymorphism on periodontal regeneration in intrabony defects. *J Periodontal Res*. 2003;38(1):20-7.

339. Weiss OI, Caton J, Blieden T, Fisher SG, Trafton S, Hart TC. Effect of the interleukin-1 genotype on outcomes of regenerative periodontal therapy with bone replacement grafts. *J Periodontol*. 2004;75(10):1335-42.

340. Bessler H, Osovsky M, Beilin B, Alcalay Y, Sirota L. The existence of gender difference in IL-1Ra gene polymorphism. *J Interferon Cytokine Res* 2007;27(11):931-5.

341. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health Prev Dent* 2003;1(1):17-27.

342. Socransky SS, Haffajee AD, Smith C, Duff GW. Microbiological parameters associated with IL-1 gene polymorphisms in periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2000;27(11):810-8.

343. Mombelli A, Mericske-Stern R. Microbiological features of stable osseointegrated implants used as abutments for overdentures. *Clin Oral Implants Res* 1990;1(1):1-7.

344. Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. *Int J Artif Organs* 2005;28(11):1062-8.
345. Arciola CR. New concepts and new weapons in implant infections. *Int J Artif Organs* 2009;32(9):533-6.
346. Souza JC, Henriques M, Oliveira R, Teughels W, Celis JP, Rocha LA. Do oral biofilms influence the wear and corrosion behavior of titanium? *Biofouling* 2010;26(4):471-8.



**ANEXOS**



## **ANEXO I**

### **Aprovação da Comissão de Ética da FMDUP**



Exma. Senhora

Dra. Maria Margarida Ferreira Sampaio Fernandes  
Estudante do Curso de Doutoramento em  
Medicina Dentária da Faculdade de Medicina  
Dentária da U. Porto

001030

02 DEZ. 2011

- 1 DEZ. 2011

**Assunto:** Avaliação pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto do projecto de investigação subordinado ao tema: "Complicações biológicas peri-implantares associadas a reabilitações orais com sobredentaduras – Suscetibilidade genética e biofilme".

Informo V.Exa. que o projeto supra citado foi:

**- Aprovado.**

Com os melhores cumprimentos,

O Presidente da Comissão de Ética



António Felino

(Professor Catedrático)

Recebido original  
Margarida Sampaio



## **ANEXO II**

### **Informação ao Participante**





## **INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE**

As reabilitações orais com recurso a implantes fornecem resultados previsíveis com melhorias da estabilidade, retenção, estética e satisfação do paciente. A sobredentadura implanto-suportada é uma opção protética muito satisfatória para a maioria dos doentes e também para os profissionais, sendo os implantes utilizados com sucesso como pilares protéticos tanto em desdentados totais como em parciais.

Em geral, as taxas de sucesso dos implantes orais são elevadas e as reabilitações poderão ser mantidas por muitos anos. No entanto, por vezes ocorrem perdas de implantes e complicações, biológicas e técnicas. Podem desenvolver-se doenças nos tecidos peri-implantares e colocar-se os implantes e as reabilitações em risco, constituindo as mesmas um potencial de afeção da saúde do paciente.

As lesões inflamatórias que se desenvolvem nos tecidos à volta dos implantes são geralmente chamadas de doenças peri-implantares. Estas são infecciosas por natureza, e envolvem uma resposta inflamatória do próprio paciente. A mucosa peri-implantar é uma lesão inflamatória que reside na mucosa, enquanto a peri-implantite também afeta o osso de suporte. O desenvolvimento de doença peri-implantar é assim determinado pela presença de bactérias periodonto-patogénicas no sulco peri-implantar e está relacionado com a resposta do hospedeiro (paciente) em relação à presença das referidas bactérias. A sua evolução pode alterar-se devido a fatores genéticos, ambientais e outros (por exemplo, problemas de saúde geral e administração de determinados medicamentos).

A base do tipo de reação do hospedeiro é determinada pela produção de interleucina-1, que por sua vez é controlada por 3 genes. Através da determinação da presença de variações nos referidos genes é possível efetuarmos um teste de suscetibilidade genética para a doença peri-implantar.

Por outro lado, a composição da placa bacteriana peri-implantar pode ser influenciada pela composição genética do indivíduo e a quantidade relativa de bactérias poderá afetar a evolução e severidade da doença peri-implantar.

Desta forma, pretende-se com este estudo contribuir para a identificação precoce de pacientes com maior suscetibilidade individual, portanto com maior risco de desenvolverem uma resposta hiper-inflamatória crónica em torno da superfície peri-implantar, através da realização de um teste genético.

Assim vimos convidá-lo a participar neste estudo de identificação de suscetibilidade individual e da composição da população microbiana peri-implantar, para o desenvolvimento de complicações biológicas e de perda precoce de implantes orais.

### **Objetivos**

Esta investigação tem como objetivo principal estudar a suscetibilidade individual para fenómenos de doença do sulco peri-implantar em pacientes reabilitados com sobredentaduras implanto-suportadas.

## **Metodologia**

Os participantes serão selecionados de uma população de doentes da FMDUP, portadores de pelo menos uma sobredentadura implanto-suportada.

Será efetuada uma consulta de avaliação do seu estado de saúde geral e dentário através da realização de um inquérito, com a finalidade de determinar se preenche os requisitos para a participação neste estudo e eliminar a possibilidade de existirem outros problemas que constituam fatores de risco para a perda de próteses implanto-suportadas.

Após esta seleção preliminar, será efetuada a recolha do seu material biológico através de uma colheita de raspado de células bucais, e também a recolha de fluido crevicular peri-implantar para identificação da flora bacteriana presente. Ambas as recolhas são completamente indolores. O ADN recolhido do seu material biológico terá como única finalidade efetuar o teste genético e o mesmo será posteriormente destruído ou anonimizado irreversivelmente.

Posteriormente será realizado um exame radiográfico (ortopantomografia) e um exame clínico minucioso, com preenchimento de uma ficha de recolha de dados, para avaliação da condição dos tecidos peri-implantares de suporte da sobredentadura. A ortopantomografia só será efetuada quando o controlo radiográfico não tiver sido realizado nos seis meses anteriores à observação.

Todos os procedimentos envolvidos (consultas, realização de radiografias, testes genético e microbiológico) serão suportados pelo investigador principal.

## **Resultados/benefícios estudados**

Os dados recolhidos individualmente deverão ser fornecidos ao participante, se o mesmo o desejar.

Os resultados deste trabalho poderão auxiliar na previsibilidade do sucesso ou insucesso da reabilitação oral com implantes dentários, contribuir para o conhecimento da suscetibilidade individual para a resposta inflamatória complexa, e ainda permitir o conhecimento sobre a população de microrganismos associada aos diferentes graus da doença peri-implantar. O conhecimento destes parâmetros poderá permitir ao médico dentista prever o desenvolvimento de futuras complicações biológicas no tratamento de reabilitação oral com recurso a implantes.

O participante ficará a conhecer o estado de saúde ou doença dos seus implantes e também o seu potencial risco de desenvolver complicações, tanto atualmente como no futuro.

## **Riscos/desconforto**

O desconforto do raspado para colheita de células bucais (passar cotonete na bochecha) é inexistente. Aquando da avaliação clínica e recolha de fluido do sulco peri-implantar, o desconforto que eventualmente possa sentir deverá ser mínimo, equivalente a uma consulta médico-dentária de rotina.

Não se preveem quaisquer riscos associados à participação neste estudo.

### **Características éticas**

Este projeto de investigação foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto. Todos os dados recolhidos serão tratados com respeito pela sua privacidade e de forma anónima.

### **Participação e/ou desistência espontânea**

A sua participação neste estudo é livre e como tal poderá recusar participar no mesmo. Se porventura decidir participar no estudo, poderá em qualquer momento desistir. A não participação não terá consequências no tratamento final.

### **Confidencialidade**

Todos os registos efetuados neste estudo serão totalmente confidenciais.

Em todas as publicações referentes a este estudo será salvaguardada a sua identidade e o anonimato.

**Se tiver alguma dúvida ou pretender um esclarecimento adicional, por favor, contacte a equipa de investigação.**

#### **Equipa de investigação:**

Margarida Sampaio Fernandes  
E-mail: margaridasampaiofernandes@gmail.com  
Telefone: 918705406

Prof. Doutora Maria Helena Figueiral  
E-mail: mhsilva@fmd.up.pt

Prof. Doutora Paula Cristina Vaz  
E-mail: pvaz@fmd.up.pt

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto  
Rua Dr. Manuel Pereira da Silva, 4200-393 Porto  
www.fmd.up.pt  
Telefone: 220 901 100

Declaro que recebi e li a explicação do estudo ***“Complicações biológicas peri-implantares associadas a reabilitações orais com sobredentaduras - Suscetibilidade genética e biofilme”***

Porto, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

---



## **ANEXO III**

### **Consentimento Informado**



## Declaração de Consentimento Informado

\_\_\_\_\_, (nome completo),  
compreendi a explicação que me foi fornecida, por escrito e verbalmente, acerca da investigação com o título ***“Complicações biológicas peri-implantares associadas a reabilitações orais com sobredentaduras - Suscetibilidade genética e biofilme”*** conduzida pela investigadora Maria Margarida Ferreira Sampaio Fernandes na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, para a qual é pedida a minha participação. Foi-me dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias, e para todas obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia e do Protocolo Adicional à Convenção dos Direitos do Homem e Biomedicina relativo à Investigação Biomédica (Protocolo de Estrasburgo de 2005), a informação que me foi prestada versou os objetivos, os métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto. Além disso, foi-me afirmado que tenho direito de decidir livremente aceitar ou recusar a todo o tempo a minha participação no estudo. Sei que posso abandonar o estudo e que não terei de suportar qualquer penalização, nem quaisquer despesas pela participação neste estudo.

Foi-me dado todo o tempo de que necessitei para refletir sobre esta proposta de participação. Nestas circunstâncias, consinto participar neste projeto de investigação, tal como me foi apresentado pela investigadora responsável sabendo que a confidencialidade dos participantes e dos dados a eles referentes se encontra assegurada.

Mais autorizo que os dados deste estudo sejam utilizados para outros trabalhos científicos, desde que irreversivelmente anonimizados.

Data \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

### Assinatura do participante

### A Investigadora

Drª. Margarida Sampaio Fernandes - telemóvel: 918705406 – e-mail: margaridasampaiofernandes@gmail.com  
Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto – Rua Dr. Manuel Pereira da Silva 4200-393 Porto  
Telefone: 22 5500448/22 5093938

### A Orientadora

Professora Doutora Maria Helena Figueiral – e-mail: mhsilva@fmd.up.pt  
Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto – Rua Dr. Manuel Pereira da Silva 4200-393 Porto  
Telefone: 22 5500448/22 5093938

### A Coorientadora

Prof. Doutora Paula Vaz – e-mail: pvaz@fmd.up.pt  
Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto – Rua Dr. Manuel Pereira da Silva 4200-393 Porto  
Telefone: 22 5500448/22 5093938





## Declaração de Consentimento Informado

\_\_\_\_\_, (nome completo),  
compreendi a explicação que me foi fornecida, por escrito e verbalmente, acerca da investigação com o título ***“Complicações biológicas peri-implantares associadas a reabilitações orais com sobredentaduras - Suscetibilidade genética e biofilme”*** conduzida pela investigadora Maria Margarida Ferreira Sampaio Fernandes na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, para a qual é pedida a minha participação. Foi-me dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias, e para todas obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Lei nº12/2005 de 26 de Janeiro, a recolha de células descamativas da mucosa oral terá como objetivo a realização de um teste de suscetibilidade genética para o desenvolvimento de doença peri-implantar e que o ADN recolhido será posteriormente destruído ou anonimizado irreversivelmente, durante um período máximo de 5 anos. Se for a minha intenção, poderei conhecer o resultado do teste e o meu potencial risco de desenvolver uma resposta inflamatória exacerbada. Além disso, foi-me afirmado que tenho direito de retirar este consentimento a qualquer altura, sem qualquer penalização ou custo.

Foi-me dado todo o tempo de que necessitei para refletir sobre esta proposta de participação. Nestas circunstâncias, consinto participar neste projeto de investigação, tal como me foi apresentado pela investigadora responsável sabendo que a confidencialidade dos participantes e dos dados a eles referentes se encontra assegurada.

Mais autorizo que os dados deste estudo sejam utilizados para outros trabalhos científicos, desde que irreversivelmente anonimizados.

Data \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

### Assinatura do participante

---

### A Investigadora

---

Drª. Margarida Sampaio Fernandes - telemóvel: 918705406 – e-mail: margaridasampaiofernandes@gmail.com  
Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto – Rua Dr. Manuel Pereira da Silva 4200-393 Porto  
Telefone: 22 5500448/22 5093938

### A Orientadora

---

Professora Doutora Maria Helena Figueiral – e-mail: mhsilva@fmd.up.pt  
Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto – Rua Dr. Manuel Pereira da Silva 4200-393 Porto  
Telefone: 22 5500448/22 5093938

### A Coorientadora

---

Prof. Doutora Paula Vaz – e-mail: pvaz@fmd.up.pt  
Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto – Rua Dr. Manuel Pereira da Silva 4200-393 Porto  
Telefone: 22 5500448/22 5093938



## **ANEXO IV**

### **Inquérito ao Participante**



## INQUÉRITO AO PARTICIPANTE

Código \_\_\_\_\_ Código FMDUP \_\_\_\_\_  
Nome \_\_\_\_\_ Sexo ☐ M ☐ F  
Data de nascimento \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Naturalidade \_\_\_\_\_  
Contactos \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_  
Nível escolaridade \_\_\_\_\_ Profissão \_\_\_\_\_

### I. Doenças/Patologias

1. Sofre de alguma doença/patologia?
- ☐ Não
- ☐ Sim. Qual? \_\_\_\_\_

### II. Medicação

1. Está a fazer algum tratamento médico?
- ☐ Não
- ☐ Sim. Qual o tratamento? \_\_\_\_\_

2. Que medicamentos toma regularmente?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- ☐ Anticoagulantes/Antiagregantes
- ☐ Cardiotónicos
- ☐ Antiarrítmicos cardíacos
- ☐ Corticosteroides
- ☐ Anti-hipertensores
- ☐ Antidiabéticos orais
- ☐ Tranquilizantes
- ☐ Terapêutica hormonal
- ☐ Antibióticos
- ☐ Anti-inflamatórios
- ☐ Outros \_\_\_\_\_

3. Fez algum tratamento antibiótico ou anti-inflamatório nos últimos 7 dias?
- ☐ Não
  - ☐ Sim. Qual? \_\_\_\_\_

### III. Endocrinologia

1. Tem Diabetes?
- ☐ Não
  - ☐ Sim. Tipo? \_\_\_\_\_

Paciente do sexo feminino (responder às questões III 2-5)

2. Anticoncepcionais orais
- ☐ Não
  - ☐ Sim
3. Menopausa
- ☐ Fisiológica - Ano: \_\_\_\_\_
  - ☐ Cirúrgica – Ano: \_\_\_\_\_
4. Terapia hormonal de substituição
- ☐ Não
  - ☐ Sim. Qual? \_\_\_\_\_ Desde \_\_\_\_\_
5. Osteoporose
- ☐ Não
  - ☐ Sim. Grau? \_\_\_\_\_

### IV. Doenças neoplásicas

1. Tem ou teve algum tumor?
- ☐ Não
  - ☐ Sim. Onde? \_\_\_\_\_
2. Fez ou faz quimioterapia?
- ☐ Não
  - ☐ Sim. Quando? \_\_\_\_\_
3. Fez ou faz radioterapia?
- ☐ Não
  - ☐ Sim. Quando? \_\_\_\_\_

## V. Toxicofilias

### 1. Hábitos tabágicos

#### 1.1. Atualmente:

- ☐ Não fumador
- ☐ Fumador leve (<20 cigarros/dia)
- ☐ Fumador pesado (>20 cigarros/dia)

#### 1.2. No passado (+5 anos):

- ☐ Não fumador
- ☐ Fumador leve (<20 cigarros/dia)
- ☐ Fumador pesado (>20 cigarros/dia)

### 2. Consumo de álcool diário (1 copo=1/4 litro)

- ☐ Vinho - Quantidade \_\_\_\_\_ Frequência \_\_\_\_\_
  - ☐ Cerveja - Quantidade \_\_\_\_\_ Frequência \_\_\_\_\_
  - ☐ Bebidas brancas - Quantidade \_\_\_\_\_ Frequência \_\_\_\_\_
- (gramas de álcool puro = 0,8 x volume em ml x %conteúdo alcoólico)  
(Frequência: dia, mês, ano)

## VI. Semana após cirurgia de colocação dos implantes

### 1. Consumo de tabaco

- ☐ Não fumador
- ☐ Fumador leve (<20 cigarros/dia)
- ☐ Fumador pesado (>20 cigarros/dia)
- ☐ Fumador mas fez abstinência

### 2. Consumo de álcool

- ☐ Vinho - Quantidade \_\_\_\_\_ Frequência \_\_\_\_\_
- ☐ Cerveja - Quantidade \_\_\_\_\_ Frequência \_\_\_\_\_
- ☐ Bebidas brancas - Quantidade \_\_\_\_\_ Frequência \_\_\_\_\_

## VII. História dentária

### 1. Porque perdeu os dentes?

- ☐ Cárie
- ☐ Mobilidade (doença periodontal)
- ☐ Infecção
- ☐ Tumor/neoplasia
- ☐ Outros \_\_\_\_\_

### 2. Já usava prótese antes da cirurgia de colocação dos implantes?

- ☐ Não
- ☐ Sim. Tipo? \_\_\_\_\_

## VIII. Hábitos de Higiene Oral

1. Quantas vezes por dia escova os dentes, a mucosa e/ou a barra?

- ☐ 0
- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3 ou mais

2. Que “meios/instrumentos” usa na sua higiene oral?

- ☐ Escova dentária manual
- ☐ Escova elétrica
- ☐ Fio dentário
- ☐ *Implant Floss*
- ☐ Escovilhões interdentários
- ☐ Colutórios
- ☐ Jacto de água
- ☐ Outros \_\_\_\_\_

3. Como faz a higienização da sua prótese?

- ☐ Escova dentária
- ☐ Escova para prótese
- ☐ Pastilha/spray desinfetante
- ☐ Outros \_\_\_\_\_



## **ANEXO V**

### **Ficha de Recolha de Dados**



## FICHA DE RECOLHA DE DADOS

Nome paciente \_\_\_\_\_ Código \_\_\_\_\_

Código FMDUP \_\_\_\_\_

Médico Dentista (Implantologista/Prostodontista) \_\_\_\_\_

I. Data da observação \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

II. Tipo de Sobredentadura

\_\_\_\_\_

III. Avaliação Protética

1. Sobredentaduras sobre implantes

1.1. Maxilar

- ☐ Total  
☐ Parcial

1.2. Mandibular

- ☐ Total  
☐ Parcial

2. Attachments

- ☐ Barra  
☐ Bola  
☐ Barra fresada  
☐ Outros \_\_\_\_\_

3. Arcada antagonista (oposta à sobredentadura)

- ☐ Dentes naturais
- ☐ Prótese fixa sobre dentes naturais
  - ☐ Cerâmica
  - ☐ Metalocerâmica
  - ☐ Outro \_\_\_\_\_
- ☐ Prótese fixa sobre implantes
  - ☐ Cerâmica
  - ☐ Metalocerâmica
  - ☐ Outro \_\_\_\_\_
- ☐ Prótese removível
  - ☐ Total
  - ☐ parcial
  - ☐ acrílica
  - ☐ esquelética
  - ☐ Flexiplast
- ☐ Sobredentadura sobre dentes
- ☐ Sobredentadura sobre implantes

IV. Localização e classificação dos implantes na arcada (de “A” a “F”, no maxilar superior; de “a” a “f” no maxilar inferior)

maxilar superior	maxilar inferior
------------------	------------------

V. Odontograma

Rodear os dentes presentes e classificar em: S – são; C – cariado; R – restaurado; M – com mobilidade; P – prótese; I – implante.

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Classificação de Eichner:

A1   A2   A3  
B1   B2   B3   B4  
C1   C2   C3

VI. Recolha das amostras – “Pior implante” ☐

	Teste Genético	Teste Microbiológico
Código Doente		
Hora recolha		

VII. Avaliação Implantar

1. Nº implantes colocados  
\_\_\_\_ Maxila; \_\_\_\_ Mandíbula.
2. Data da colocação dos implantes  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Maxila; \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Mandíbula.
3. Cirurgia
  - ☐ Simples
  - ☐ Com enxerto ósseo e/ou biomateriais
4. Técnica implantar
  - ☐ Implantes submergidos
  - ☐ Implantes não submergidos
5. Após cirurgia de implantes até colocação da sobredentadura o doente esteve:
  - ☐ Sem prótese
  - ☐ Com prótese parcial/total removível sobre a mucosa
  - ☐ Com prótese parcial/total removível sobre os parafusos de cicatrização
6. Data de colocação da sobredentadura:  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Maxilar; \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Mandibular.
7. Implantes Perdidos
  - 7.1. Nº implantes perdidos \_\_\_\_
  - 7.2. Data da perda de implantes \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
  - 7.3. Antes da colocação da prótese \_\_\_\_
  - 7.4. Depois da colocação da prótese \_\_\_\_
  - 7.5. Localização dos implantes perdidos \_\_\_\_\_
  - 7.6. Implantes recolocados no local do insucesso
    - ☐ Não
    - ☐ Sim
      - ☐ Sucesso posterior
      - ☐ Insucesso posterior

Parâmetros de diagnóstico	Implante __				Implante __				Implante __				Implante __			
	V	M	P	D	V	M	P	D	V	M	P	D	V	M	P	D
IPm																
Vermelhidão																
Supuração																
Fístula																
Mobilidade/Dor																
PS (mm)																
IHSm																
DIM (mm)																
Nível de adesão (mm)																
Mucosa Queratinizada (mm)																
Metal do implante visível (mm)																
DIB actual (mm)																
DIB inicial (mm)																
Perda óssea (mm)																
MUCOSITE PERI-IMPLANTAR																
PERIMPLANTITE																
IMPLANTE PERDIDO - LOCAL																
Características dos implantes	Implante __				Implante __				Implante __				Implante __			
Marca																
Diâmetro (mm)																
Comprimento (mm)																
Tipo de Superfície																

IPm - Índice de Placa modificado; IHSm - Índice de Hemorragia à Sondagem modificado; PS - Profundidade de Sondagem; DIM - Distância entre o ombro do implante e a margem da mucosa peri-implantar; Nível de adesão=PS+DIM; DIB - distância entre o ombro do implante e o 1º contacto osso-implante.

## **VIII. Avaliação da oclusão**

1. Relação intermaxilar sagital
  - ☐ Classe I
  - ☐ Classe II
  - ☐ Classe III
2. Mordida cruzada posterior
  - ☐ Direita
  - ☐ Esquerda
  - ☐ Bilateral
  - ☐ Parcial
  - ☐ Total
3. Mordida cruzada anterior
  - ☐ Parcial
  - ☐ Total
4. Mordida aberta
  - ☐ Não
  - ☐ Sim
5. Mobilidade dentária
  - ☐ Horizontal. Dentes \_\_\_\_\_
  - ☐ Vertical. Dentes \_\_\_\_\_
6. Bruxismo
  - ☐ Não
  - ☐ Sim
7. Facetas de desgaste dentárias
  - ☐ Não
  - ☐ Sim
8. Interferências oclusais evidentes
  - ☐ Não
  - ☐ Sim
9. Mastigação
  - ☐ Unilateral
  - ☐ Bilateral
10. Oclusão sobre os implantes
  - ☐ Correta
  - ☐ Regular
  - ☐ Incorreta

### 11. Tipo de Desdentação

- ☐ Maxilar
  - ☐ Total
  - ☐ Parcial
  - ☐ Unitária
- ☐ Mandibular
  - ☐ Total
  - ☐ Parcial
  - ☐ Unitária

## IX. Complicações das Sobredentaduras

1. Fratura da infraestrutura metálica
  - ☐ Não
  - ☐ Sim. Obs. \_\_\_\_\_
2. Hipertrofia gengival
  - ☐ Não
  - ☐ Sim. Obs. \_\_\_\_\_
3. Lesões dos tecidos moles
  - ☐ Não
  - ☐ Sim. Obs. \_\_\_\_\_
4. Reajustes/Rebasamentos da prótese
  - ☐ Não
  - ☐ Sim. Obs. \_\_\_\_\_
5. Desajustes oclusais
  - ☐ Não
  - ☐ Sim. Obs. \_\_\_\_\_
6. Necessidade substituição da prótese
  - ☐ Não
  - ☐ Sim. Obs. \_\_\_\_\_
7. Perda ou substituição dos *attachments*
  - ☐ Não
  - ☐ Sim. Obs. \_\_\_\_\_
8. Desaperto ou fratura de parafusos
  - ☐ Não
  - ☐ Sim. Obs. \_\_\_\_\_



## **X. História Médico-Dentária**

### **1. Higiene Dentária**

- ☐ Boa
- ☐ Regular
- ☐ Má

### **2. Higiene da Prótese Dentária**

- ☐ Boa
- ☐ Regular
- ☐ Má

### **3. Patologia da Mucosa Oral**

- ☐ Não
- ☐ Sim - Tipo e localização \_\_\_\_\_

### **4. Biótipo gengival (quantidade de gengiva aderida – GA)**

- ☐ Fino (< 2 mm)
- ☐ Normal (2 mm)
- ☐ Espesso (> 2 mm)

## **XI. Achados radiográficos**

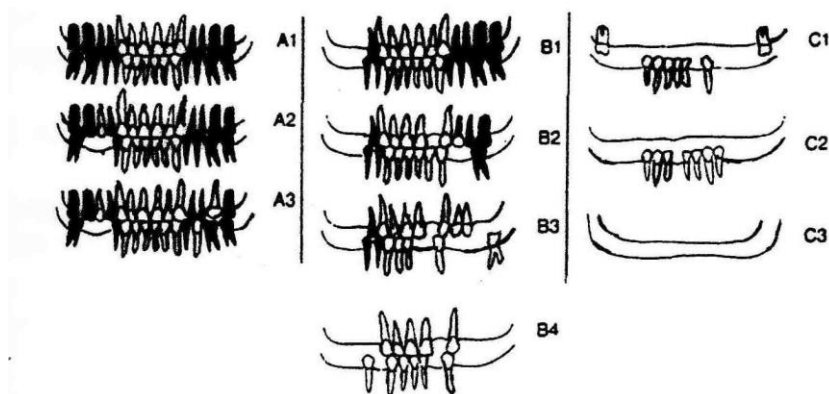
Datas das Ortopantomografias: \_\_/\_\_/\_\_, \_\_/\_\_/\_\_, \_\_/\_\_/\_\_,...

- ☐ Desajuste da estrutura de conexão
- ☐ Perda óssea generalizada
- ☐ Perda óssea localizada
- ☐ Dentes/Raízes retidas
- ☐ Quistos
- ☐ Tumores
- ☐ Implantes fraturados
- ☐ Parafusos implantares fraturados
- ☐ Bolsas periodontais
- ☐ Bolsas peri-implantares
- ☐ Supraestruturas implantares fraturadas
- ☐ Lesões dentárias periapicais
- ☐ Lesões implantares periapicais
- ☐ Implantes perdidos

## Anexos

### **Classificação de *Eichner*** (tipo de perda dentária) Hellden *et al.* 1989

Classificação	Descrição
<b>A</b>	Quatro zonas de contacto posteriores
<b>A1</b>	Sem perdas dentárias, todos os dentes presentes
<b>A2</b>	Com perdas apenas num dos maxilares
<b>A3</b>	Com perdas nos dois maxilares
<b>B</b>	Existência de contactos, embora parciais
<b>B1</b>	Três zonas de suporte
<b>B2</b>	Duas zonas de suporte
<b>B3</b>	Uma zona de suporte
<b>B4</b>	Sem suporte posterior mas com contactos a nível anterior
<b>C</b>	Sem contactos maxilares/mandibulares
<b>C1</b>	Com dentes presentes quer no maxilar quer na mandíbula
<b>C2</b>	Com dentes presentes apenas num dos maxilares (desdentado unimaxilar)
<b>C3</b>	Sem dentes nos dois maxilares (desdentado total)



### **Índice de Placa modificado (IPm)** Mombelli *et al.* 1987

Classificação	Descrição
<b>0</b>	Sem deteção de placa
<b>1</b>	Placa detetada apenas pela passagem da sonda na superfície marginal do implante.
<b>2</b>	Placa detetada a “olho nu”
<b>3</b>	Abundância de “matéria mole”

### **Índice de Hemorragia à Sondagem modificado (IHSm)** Mombelli *et al.* 1987

Classificação	Descrição
<b>0</b>	Sem sangramento quando a sonda passa na margem gengival do implante
<b>1</b>	Pontos sangrantes isoladamente visíveis
<b>2</b>	Sangue forma uma linha confluyente vermelha na margem
<b>3</b>	Sangramento intenso



